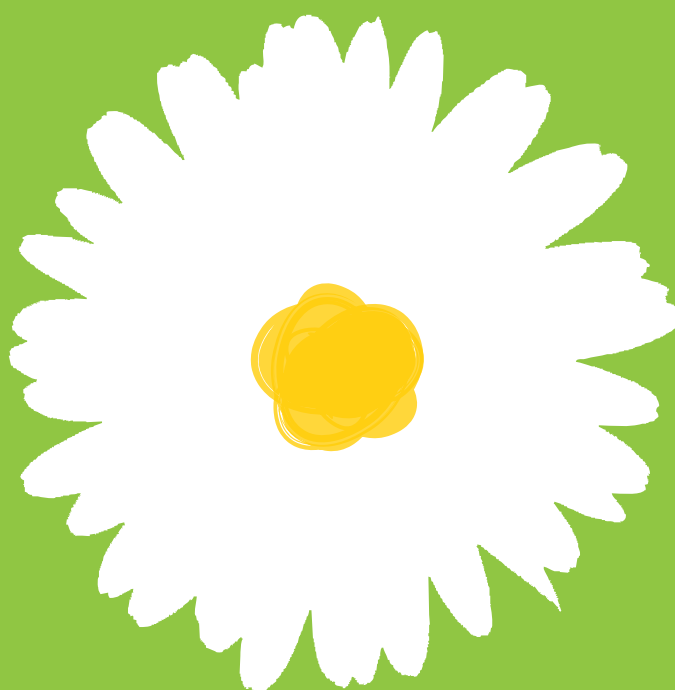




il bollettino

di ginecologia endocrinologica



Raccolta monografie
2014

Bollettino di Ginecologia Endocrinologica

Organo bimestrale di formazione ed informazione della AIGE

Presidente AIGE

Prof. Andrea R. Genazzani

**Editor-in-Chief e responsabile Scientifico
del Bollettino di Ginecologia Endocrinologica**

Prof. Alessandro D. Genazzani

Co-Editor

Prof. Tommaso Simoncini

Editorial Board

S. Angioni

N. Biglia

V. Bruni

A. Lanzone

S. Lell

C. Nappi

R. E. Nappi

S. Palomba

M. Palumbo

M. Stomati

H. Valensise



Il presente libro è una raccolta delle Mini Reviews pubblicate on-line nell'anno 2014 nel "Bollettino di Ginecologia Endocrinologica", bollettino di aggiornamento e di informazione della ISGE Italia, diffuso gratuitamente tramite newsletters.

ISSN.2038-8489

Responsabile Scientifico

Prof. Alessandro Genazzani

Clinica Ostetrica Ginecologica

Università di Modena e Reggio Emilia

Via del Pozzo 71

41100 MODENA

FAX: (39) 059 42224394

Email: algen@unimo.it



INDICE

1

Management del dolore pelvico nella paziente con endometriosi

Gian Benedetto Melis, Ilaria Arena, Irene Melis, Stefano Angioni

9

Pavimento pelvico, menopausa e invecchiamento

Eleonora Russo, Tommaso Simoncini

15

La Glicazione e le sue implicazioni sulla salute femminile

Ascanio Polimeni, Claudio Tomella

27

L'induzione dell'ovulazione in giovani ragazze affette da menometrorragia: un trattamento sicuro ed efficace

A.M. Fulghesu, F. Melis, R. Magnini

31

Effetti della terapia medica e chirurgica sulla funzione sessuale in pazienti affette da endometriosi

Jean-Marie Wenger, Letizia Freschi, Nicola Pluchino

35

Gli stati iperandrogenici

Alessandro D. Genazzani, Alessia Prati, Elisa Chierchia, Susanna Santagni

Management del dolore pelvico nella paziente con endometriosi

Ilaria Arena, Irene Melis, Gian Benedetto Melis, Stefano Angioni
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, DIVISIONE DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA
UNIVERSITÀ DI CAGLIARI

ABSTRACT

{ITA} L'endometriosi è una malattia caratterizzata dal dolore pelvico cronico, che interessa giovani donne in età fertile. Essa può presentarsi con varia gravità ed estensione, determinando una disfunzione nella qualità di vita della paziente più o meno importante. Considerata la complessità della patologia, il management del dolore pelvico nella paziente affetta da endometriosi deve comprendere un approccio multidisciplinare alla paziente e alla patologia. Il clinico si può avvalere di svariate terapie mediche o chirurgiche, e dovrà bilanciare adeguatamente i rischi e i benefici di ciascuna decisione terapeutica, in accordo con i desideri riproduttivi della paziente, la sua età, la sua storia clinica, i suoi sintomi.

{ENG} Endometriosis affects young women of childbearing age, and it is characterized by chronic pelvic pain. It may occur with a wide range of severity and extension, causing a decrease in patient's quality of life. Considering the complexity of the disease, the management of pelvic pain in patient with endometriosis should include a multidisciplinary approach to patient and pathology. The clinician can rely on a variety of medical and/or surgical therapies, and must properly balance the risks and benefits of each treatment decision, in accordance with the reproduction wishes, the age, the medical history and the symptoms of the patient.

INTRODUZIONE

L'endometriosi è conosciuta già dalla fine del XIX secolo, ma nonostante questo rimane ancora oggi una malattia la cui eziopatogenesi è ancora non del tutto compresa [1]. Viene definita dalla presenza eterotopica di ghiandole simil-endometriali e stroma, sensibili alle stimolazioni ormonali, e per questo motivo l'endometriosi è una malattia tipica dell'età fertile della donna. Può localizzarsi in varie sedi pelviche (più raramente extrapelviche) e si presenta macroscopicamente in 3 forme differenti: come endometrioma ovarico, come endometriosi superficiale, come endometriosi profonda infiltrante il peritoneo per almeno 5mm [2]; quest'ultima forma può andare ad interessare organi come l'intestino, la vescica, l'uretere, il plesso sacrale.

Quando clinicamente manifesta, il sintomo che caratterizza l'endometriosi è il dolore pelvico cronico: secondo la definizione del Royal College of Obstetrician and Gynaecologist è definito tale "un dolore intermittente o costante, localizzato al basso addome, che duri da almeno 6 mesi". Il dolore cronico dell'endometriosi può però assumere varie sfaccettature: dismenorrea, dispareunia, dolore cronico intermestruale, sintomi intestinali e sintomi urinari [3]. L'intensità di tali sintomi è scarsamente correlata alla severità della patologia e, solo nel caso della endometriosi infiltrante, sono correlabili alla localizzazione dei focolai endometriosisici stessi.

Questa ampia varietà nella presentazione clinica dell'endometriosi, ne rende complicata la diagnosi [4]. Infatti, ancora oggi la diagnosi definitiva della endometriosi è considerata la visualizzazione diretta laparoscopica, corredata o meno dall'e-

same istologico. Tuttavia una diagnosi può essere sospettata sulla base dell'anamnesi, della visita ginecologica, di strumenti di imaging come l'ultrasonografia transvaginale e la risonanza magnetica, e di marker sierici specifici come il CA125 [5] [6]. Una diagnosi differenziale deve comunque essere sempre presa in considerazione, dal momento che possono essere altre le cause del dolore pelvico, o coesistere insieme all'endometriosi. Il dolore pelvico cronico sperimentato dalla paziente affetta da endometriosi può essere così invalidante da determinare un impatto negativo sulla sua vita personale, di relazione sociale e lavorativa, con costi svantaggiosi sia per la paziente in termini di qualità di vita e risvolti psicologici, sia per la società in termini di costi sanitari e assenza dal lavoro [7].

Si tratta quindi di una malattia assai complessa, e per questo motivo l'approccio alla paziente con endometriosi sintomatica è ancora oggi una sfida.

TERAPIA MEDICA

La terapia medica è un utile strumento nel management del dolore pelvico della paziente affetta da endometriosi, consentendo il controllo della sintomatologia algica e inibendo la proliferazione dei focolai. L'approccio terapeutico all'endometriosi non può ovviamente prescindere dai meccanismi patogenetici identificati sin'ora [Fig. 1]

In accordo con la teoria etiologica della mestruazione retrograda e dei micro sanguinamenti nei focolai endometriosisici, le cellule desquamate con la mestruazione e il ferro contenuto nel sangue, trasportati nella cavità peritoneale, determinano una infiammazione cronica. Alla base della stimolazione al-

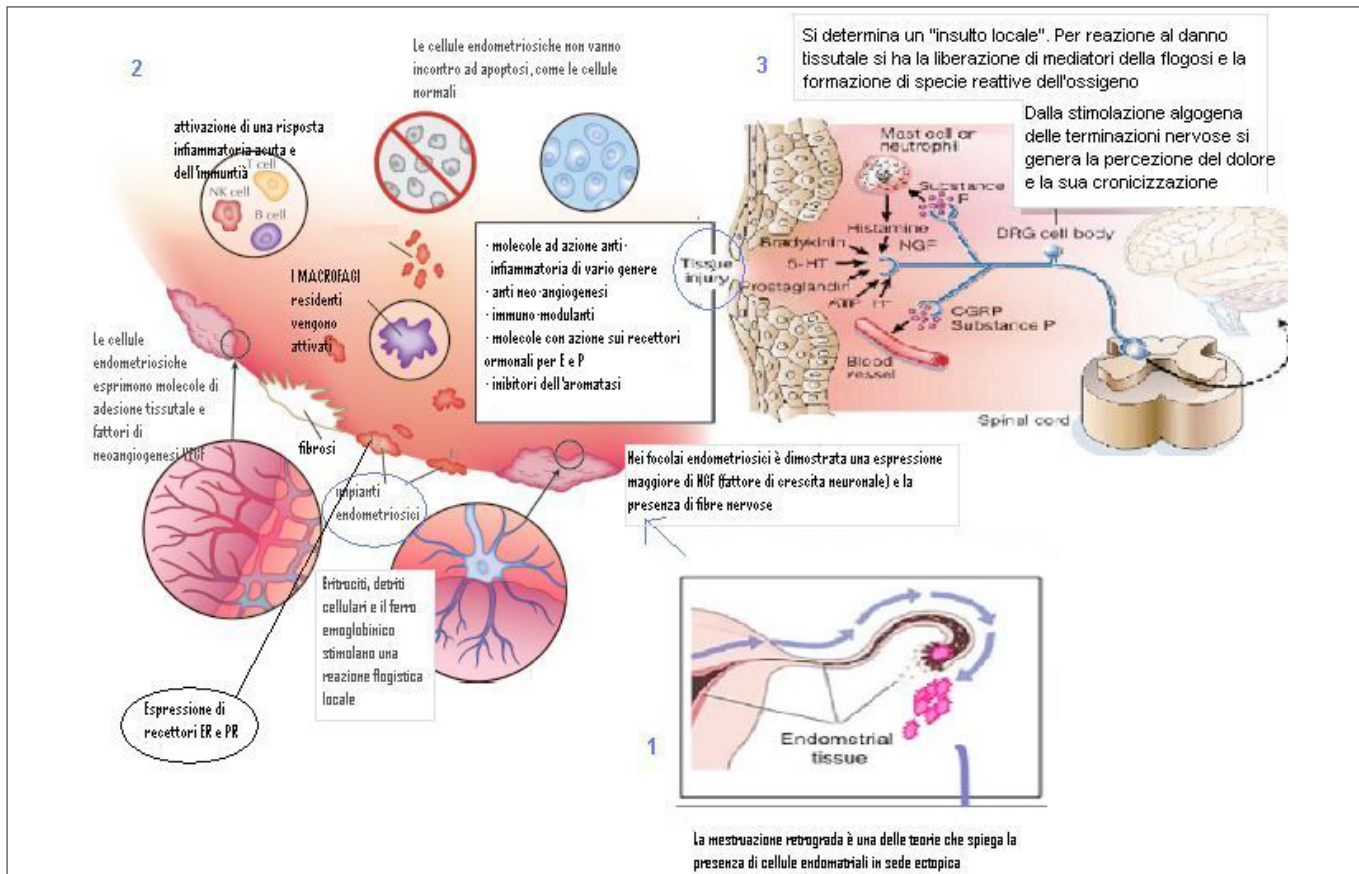


Figura 1 - Meccanismi patogenetici del dolore nell'endometriosi (Modificata da Clinical Management of Endometriosis, Falcone T et al., Obstet Gynecol 2011 e Endometriosis, a disease of the macrophage, Capobianco A et al., Front Immunol 2013)

gogena ci sarebbe quindi un microambiente infiammatorio: iperespressione dell'enzima COX-2 e liberazione di prostaglandine (PGs); liberazione di citochine pro infiammatorie (TNF α , IL1, IL6); liberazione di sostanze chemotattiche per macrofagi; produzione di metallo-proteinasi che degradano la matrice extracellulare; liberazione di vari fattori di crescita, tra cui il VEGF; liberazione di sostanze neuro-modulanti come il fattore NGF o la sostanza P, perpetuazione della risposta infiammatoria e infine liberazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) [8] [9]. D'altro canto, la presenza di recettori ormonali nel tessuto endometrioso ha da sempre spinto all'utilizzo di terapie ormonali che potessero inibire la stimolazione estrogenica proliferativa sull'endometriosi [10].

Un ulteriore aspetto indagato nella endometriosi è la sua relazione con il tessuto nervoso, ormai ampiamente dimostrata da oltre una decade. Le lesioni endometrioidiche, in particolare profonde, hanno un rapporto con le fibre nervose e ciò è dimostrato dalla espressione del fattore di crescita neurale NGF (nerve growth factor), che è inoltre un mediatore del dolore, stimola la produzione di Sostanza P e altri mediatori del dolore, e quindi appare coinvolto nella iperalgesia indotta dalle lesioni endometrioidiche [11].

IL PRESENTE

Le terapie attualmente a nostra disposizione sono [Tabella 1]:

» **Analgesici:** I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) agiscono sulla ciclo-ossigenasi bloccando la produzione di prostaglandine, coinvolte nel meccanismo etiologico dell'infiammazione e del dolore. Sono

efficaci nel trattamento del dolore acuto nel 70% dei casi, ma non sono scevri da effetti collaterali anche severi, come le emorragie del tratto gastro intestinale [12].

» *Danazolo*: è un debole androgeno, efficace nel trattamento della endometriosi. Alle dosi di 400-800mg/die determina anovularietà e amenorrea, bloccando la produzione ipofisaria di gonadotropine, e di conseguenza la steroidogenesi ovarica. In conseguenza dei bassi livelli di estrogeni che determina, agisce inducendo atrofia del tessuto endometriale (e di quello endometriotico). Inoltre riduce la produzione di lipoproteine ad alta densità, riduce la produzione di SHBG (sexual Hormones Binding Protein) a livello epatico, e spiazzata il testosterone dal legame con la stessa SHBG, aumentando così la concentrazione di testosterone libero e determinando così effetti collaterali androgenici importanti, quali aumento di peso, edema, riduzione delle dimensioni del seno, pelle grassa, acne, irsutismo, abbassamento della tonalità della voce. Inoltre il danazolo induce una certa insulino-resistenza, pertanto non è indicato in donne affette da diabete. La somministrazione orale, gravata da troppi effetti collaterali è stata dunque abbandonata per la via di somministrazione vaginale, che è risultata più vantaggiosa e ha dimostrato opportunità terapeutiche per l'endometriosi profonda del setto retto vaginale [13]

» *Contraccettivi estro-progestinici combinati monofasi-*

ci: rappresentano il trattamento di prima scelta per la loro maneggevolezza, efficacia, per gli scarsi effetti collaterali e il basso costo anche se vengono utilizzati off label nel trattamento dell'endometriosi. Possono essere somministrati nel regime classico ciclico o preferibilmente in regime continuo, offrendo in tal modo una maggiore efficacia nel trattamento della dismenorrea [14]. Sono stati utilizzati anche nel trattamento della endometriosi profonda intestinale pre-intervento con beneficio, dopo 12 mesi di trattamento, sui sintomi algici (dismenorrea, dispareunia, dischezia, non-menstrual pain) e sulle dimensioni del nodulo valutate eco graficamente [15]. Possono essere utilizzati nel post-operatorio di pazienti operate per endometriosi, per prevenire le recidive della patologia e della sintomatologia, ed in particolare a seguito di escissione di endometrioma ovarico si sono dimostrati efficaci nella prevenzione della recidiva della dismenorrea [16] [17]. Dobbiamo ricordare che i contraccettivi estroprogestinici combinati possono essere controindicati in caso di anamnesi positiva per la presenza di fattori di rischio per TVP (età >35aa, diabete mellito, storia familiare o personale di TVO, obesità, fumo, dislipidemia, ipertensione arteriosa, immobilizzazione, anomalie dei fattori della coagulazione Fattore V Leiden, mutazione G20210A Protrombina, positività per anticorpi anticardiolipina) [18] o patologia tumorale ormono-sensibile.

» *Progestinici*: l'utilizzo dei progestinici è una valida alternativa all'utilizzo del CO combinato, nei casi in cui questi ultimi siano controindicati. Sono stati utilizzati negli anni diversi progestinici, e in varie formulazioni di somministrazione (orale, parenterale, intrauterina, sottocutaneo). Uno di questi, approvato in varie nazioni, è il Medrossiprogesterone Acetato 100 mg/giornalieri, che risulta efficace nel ridurre la sintomatologia algica dell'endometriosi dopo 12 mesi di trattamento, ma determina la comparsa di molti effetti collaterali (incremento ponderale, acne, gonfiore, depressione e perdite ematiche). Le somministrazioni depot invece non si sono dimostrate efficaci e inoltre sono associati a numerosi effetti collaterali [19]

» Il desogestrel si è dimostrato di pari efficacia rispetto al CO combinato e con la comparsa però di perdite ematiche inattese e aumento ponderale in circa il 20% delle pazienti [20]. Un altro progestinico usato off-label nel trattamento della endometriosi è il ciproterone acetato, con attività antiandrogenica, che ha dimostrato efficacia paragonabile ai contraccettivi orali combinati [21]. Recentemente è stato introdotto nella terapia dell'endometriosi il dienogest, un progestinico somministrato oralmente al dosaggio di 2mg giornalieri. Questo progestinico presenta una emivita di 10 ore, inibisce l'ovulazione e riduce i livelli estrogenici, creando un effetto ipotrofico deciduallizzante sull'endometrio e

Tabella 1 - Terapie mediche attualmente in uso

Classe	Molecole	Vantaggi	Svantaggi
Analgesici FANS	Ibuprofene, Ketoprofene, Ketorolac	Efficaci nel 70% dei casi	aumentato rischio di emorragie gastrointestinali
Androgeni	Danazolo	Efficace sulla proliferazione del tessuto endometriosico	(sommministrato per os) aumento ponderale, acne, irsutismo, seborrea, insulino-resistenza
Estroprogestinici combinati	- Etinilestradiolo (30 o 20 mcg) oppure Estradiolo Valerato - Progestinico (Levonorgestrel, Desogestrel, Etonogestrel, Gestodene, Drospirenone, Clor-madinone Acetato, NOMAC)	Effetto contraccettivo Maneggevoli Basso costo Efficaci, in particolare sulla dismenorrea quando somministrati nel regime in continuo Efficaci sulla recidiva della malattia e dei sintomi post intervento	Usati off label nel trattamento dell'endometriosi Effetto contraccettivo Rischio di TVP, in presenza di fattori di rischio Spotting
Progestinici	Medrossiprogest. Ac. 100mg/di Desogestrel 75 mg/die Dienogest 2 mg/die IUD-Levonorgestrel	Efficaci sui sintomi Possibile l'uso in pazienti con fattori di rischio per TVP	Spotting
GnRH-analoghi	Leuprolerina Triptorelina Goserelina	Efficace sui sintomi e sulla recidiva di malattia Somministrazione mensile o trimestrale	Riduzione densità minerale ossea Effetti vasomotori Calo della libido Secchezza vaginale Azione Contraccettiva
Integratori con azione modulatrice dell'infiammazione	Palmitoiletanolamide + transpolidatina	Effetti collaterali e controindicazioni praticamente assenti Non hanno effetto contraccettivo	Costo elevato Efficacia non validata da ampi studi clinici

sull'endometriosi. In studi animali presenta anche un effetto anti-infiammatorio e antiangiogenetico. Negli studi sino ad ora eseguiti ha dimostrato maggiore efficacia del placebo e pari efficacia rispetto al leuprolide acetato 3,75 (GnRHa) nel controllare la sintomatologia dolorosa in pazienti con endometriosi, rivelando rispetto agli agonisti del GnRH minori effetti collaterali da ipoestrogenismo [22]. L'effetto più comune riportato con questo progestinico è la comparsa del bleeding che però tende a ridursi con il tempo, inoltre, diversamente da altri progestinici proposti, il dienogest ha una sensibile attività antiandrogenica che comporta quindi meno effetti collaterali [23].

» Tra i progestinici, dobbiamo infine menzionare quelli a somministrazione intrauterina, cioè lo IUD medicato con Levonorgestrel, che può rimanere in sede con rilascio del farmaco per 5 anni. In vari studi RCT è stata dimostrata la sua efficacia nel prevenire la ricorrenza del dolore pelvico in pazienti sottoposte a trattamento laparoscopico conservativo per endometriosi, rispetto al gruppo di controllo che non ha ricevuto alcun trattamento post-operatorio [24]. In uno studio l'uso dello IUD con Levonorgestrel nel trattamento post operatorio è stato confrontato all'uso di GnRHa, dimostrando pari efficacia nella prevenzione della recidiva della sintomatologia [25]

» *Integratori di Palmitoiletanolamide e transpolidatina*: il primo, prodotto anche fisiologicamente nel corso delle flogosi, controlla il tono degranulatorio del mastocita, è dotato pertanto di attività antiinfiammatoria, immunomodulante, analgesica, neuro protettiva; il secondo è una sostanza vegetale con azione antiossidante e antagonizzante la perossidazione delle membrane lipidiche, in tal modo contrastando la degranolazione del mastocita che alimenta la cascata infiammatoria nella genesi del dolore cronico indotto dall'endometriosi (e non solo). Secondo i primi studi, sarebbe efficace sul dolore cronico [26]

» *Analoghi del GnRH (gonadotrophin releasing hormones)*: esercitano una down-regulation e una desensitizzazione sui recettori del GnRH stesso, determinando una soppressione cronica della produzione di gonadotropine (LH, FSH), quindi dell'attività ovarica, creando una situazione di ipoestrogenismo simile a quella della menopausa. Questa riduzione degli estrogeni circolanti impedisce una stimolazione proliferativa sull'endometriosi, con una alta efficacia sui sintomi algici [27]. Tuttavia gli effetti collaterali di questa terapia sono importanti: secchezza vaginale, sintomi vasomotori ("vampate di calore"), alterazioni dell'umore e della libido, aumento di peso e soprattutto riduzione della densità minerale ossea. Per ridurre la presenza di tali effetti collaterali si possono aggiungere delle terapie ormonali di accompagnamento, note come "add-back therapy", come il tibolone, oltre ad una integrazione di calcio e di vitamina D3 [28]. A causa di questi importanti effetti collaterali, gli analoghi del GnRH vengono usati come seconda scelta.

IL FUTURO

Dalla comprensione dei meccanismi patogenetici derivano inoltre nuove prospettive nelle terapie che potrebbero essere disponibili in futuro per l'endometriosi. Al momento vari farmaci sono oggetto di studi in vitro, altri invece sono già disponibili come terapie per altre patologie e si studia la loro possibile applicazione nell'endometriosi. Vale la pena qui ricordare:

» *farmaci con attività anti-angiogenesi* (Rapamicina, Romidepsina inibitore della deacetilasi istonica, Epirgallatechina gallata contenuta nel the verde, Bevacizumab, Dopamina e i suoi agonisti, come la cabergolina) [29];

» *gli acidi grassi omega 3* (EPA- Acido eicosapentenoico; DHA- acido docosaesaenoico), i quali hanno sicuramente una attività anti-ossidante e potrebbero pertanto interferire sul meccanismo dell'infiammazione cronica e dello stress ossidativo [30];

» *le statine*, che tutti conosciamo come farmaci regolatori delle dislipidemie, sono molecole che inibiscono l'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi, e possiedono dunque una attività anti-ossidante intrinseca. Oltre a questa proprietà anti-ossidante, le statine risultano capaci di inibire la proliferazione delle cellule stromali endometriali e riducono i livelli di metalloproteinasi. Potrebbero dunque avere un ruolo nel controllo della proliferazione dei focolai endometriosici [31]

» agonisti del sistema cannabinoide, che sono modulatori del sistema immunitario [32]

» *SERM* (modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni), si legano in maniera specifica ai recettori per gli estrogeni ma esplicano una azione differente – agonista o antagonista – a seconda del tessuto target. Sembra che, su modelli animali, che alcuni SERM (ex raloxifene) siano in grado di antagonizzare lo stimolo proliferativo estrogenico sui focolai endometriosici [33]

» *SPRM* (modulatori selettivi del recettore per il progesterone), si legano in maniera specifica ai recettori del Progesterone ed esplicano una azione agonista o antagonista a seconda del tessuto bersaglio. Tra questi troviamo il mifepristone e asoprisnil. Inducono amenorrea attraverso una inibizione selettiva sulla proliferazione endometriale, senza deprivazione sistemica di estrogeni, e sopprimono la produzione locale di prostaglandine, agendo verosimilmente così sul dolore [34]

» Inibitori delle metalloproteinasi, enzimi con attività litica sulla matrice extracellulare, la cui azione sarebbe necessaria per l'impianto del tessuto endometriosico [35]

» *la pentossifillina*, ha azione immuno-modulatrice e antiinfiammatoria, che è stata introdotta nella terapia dell'endometriosi con lo scopo di poter dare sollievo dal dolore alla paziente e allo stesso tempo non inibire l'ovulazione. Tuttavia gli studi condotti sin'ora sulla pentossifillina non hanno evidenziato alcun vantaggio, né in termini di gravidanza, né di pain-relief [36]

» *inibitori dell'aromatasi* (letrozolo, resveratrolo), inibiscono l'aromatasi P450, enzima responsabile della

conversione del testosterone e androstenedione in estradiolo ed estrone, determinando quindi una ridotta produzione locale di estrogeni. In questo modo inibiscono la stimolazione proliferativa sui focolai endometriosici, hanno come effetto collaterale una riduzione della massa minerale ossea. Secondo alcuni studi, gli inibitori dell'aromatasi risultano efficaci sulla sintomatologia, determinando una riduzione significativa degli score del dolore, quando somministrati in associazione ad una terapia EP o solo progestinica che da sola non ha sortito efficacia, come se i due farmaci assieme avessero un effetto sinergico [37] [38].

» *Atosiban*, un antagonista dell'ossitocina; sulla scorta del riscontro di recettori per l'ossitocina nei focolai endometriosici peritoneali e nelle cisti endometriosiche, e dalla consapevolezza che il legame dell'ossitocina al suo recettore determina la produzione di PG-E2, che è un potente stimolatore della produzione di aromatasi nello stroma endometriale, è stato ipotizzato che l'uso dell'*atosiban* potesse determinare un blocco di questo segnale locale nei focolai endometriosici, con riduzione quindi degli estrogeni locali e quindi degli stimoli proliferativi. Ciò è stato applicato ad un modello animale, con il riscontro dell'efficacia dell'*atosiban* nel determinare la riduzione nelle dimensioni degli impianti endometriosici, rispetto al gruppo di controllo [39].

Appare chiaro come, da una parte siano già disponibili ampie scelte terapeutiche mediche per il trattamento del dolore correlato all'endometriosi, dall'altra che ci sia ancora molta strada da percorrere.

E' evidente inoltre che le pazienti che abbiamo di fronte non sono tutte uguali solo in quanto affette da endometriosi: esse hanno età differente, desiderio di procreazione o di contraccezione diverso l'una dall'altra, anamnesi differenti, precedenti chirurgici diversi, sistemi di metabolizzazione dei farmaci e sintomi diversi. Ogni paziente sarà unica nelle sue caratteristiche cliniche e dovrà essere valutata come tale, scegliendo non la terapia migliore, ma la terapia più indicata per lei.

Inoltre, l'endometriosi non è sempre uguale: alcune pazienti saranno sintomatiche, ma altre no pur avendo l'endometriosi; in alcuni casi troveremo pazienti con endometriosi superficiale, in altri casi pazienti con endometriosi profonda coinvolgente l'uretere o l'intestino; potremmo avere pazienti con sindromi aderenziali severe e rapporti anatomici tuba-ovaio sovvertiti magari desiderose di prole, altre volte solo pazienti con un endometrioma ovarico.

Come scritto da Roman, le obiezioni da sempre opposte all'uso della terapia medica sono diverse:

la terapia farmacologica è solo sintomatica e non curativa; può determinare un ritardo nella diagnosi definitiva; la maggior parte delle terapie mediche in uso hanno un effetto contraccettivo, che mal si combina con il problema dell'infertilità spesso associato in queste pazienti e con la ricerca della gravidanza; non è scevra da effetti collaterali; alla sospensione della terapia medica è verosimile attendersi una ripresa della malattia e dei sintomi [40].



Figura 2 Indicazioni al trattamento chirurgico

TERAPIA CHIRURGICA

Le indicazioni alla terapia chirurgica del dolore pelvico in pazienti affette da endometriosi sono anch'esse di non facile classificazione. [Figura 2]

Sicuramente una terapia chirurgica sarà indicata in quelle pazienti in cui vi sia un dubbio diagnostico di endometriosi, sintomatiche, non responsive ad una terapia medica. Infatti il dolore pelvico cronico è una delle principali cause di ricorso alla laparoscopia diagnostico-operativa, e l'endometriosi rappresenta una delle cause di CPP più frequentemente riscontrate [41]

E' dibattuto il ricorso alla chirurgia nel caso di diagnosi di endometrioma ovarico. Infatti, se da una parte è dimostrato che la presenza dell'endometrioma riduce il tasso di ovulazione spontanea, secondo studi più recenti sembrerebbe che per endometriomi < 3 cm le ovaie portatrici dell'endometrioma rispondano allo stesso modo rispetto a quelle non affette, quando sottoposte a cicli di stimolazione per IVF o ICSI. Secondo le linee guida dell'ESHRE 2005 l'endometrioma ovarico andrebbe quindi trattato chirurgicamente quando > 4cm. Sicuramente occorre tenere in considerazione che la chirurgia dell'ovaio può comportare una perdita di riserva ovarica, e potrebbe esserci una recidiva dell'endometriosi con necessità di nuovi trattamenti chirurgici sull'ovaio. Per quanto riguarda la tecnica chirurgica utilizzata lo stripping della cisti risulta superiore alle altre tecniche se vengono considerati come outcome il dolore post intervento, la recidiva della malattia, il tasso di gravidanza spontanea dopo intervento ma aumenta il rischio di danneggiamento della riserva ovarica rispetto alla diatermo-coagulazione o laser vaporizzazione della capsula. Un buon compromesso è l'utilizzo della tecnica proposta recentemente da Donnez (escissione dell'80% della capsula e laser vaporizzazione della sua porzione ilare) o la tecnica proposta da Lit-ta che evita la coagulazione dell'ovaio residuo dopo escissione della cisti e controlla l'emostasi con una sutura [42-43].

Tra tante controversie, emerge invece chiaramente da tutta la

letteratura scientifica la necessità del trattamento chirurgico in caso di endometriosi profonda infiltrante sintomatica non responsiva alla terapia medica [44-45]. Il trattamento chirurgico avrà lo scopo di eliminare sintomi come il dolore cronico, migliorare possibilmente la fertilità, ma soprattutto quello di salvaguardare la funzione d'organo. A tal proposito un atteggiamento radicale, cioè l'escissione quanto più completa possibile dell'endometriosi macroscopicamente identificabile (e studiata pre-chirurgicamente) sembra la soluzione migliore in termini di riduzione delle recidive della malattia, pain-relief e qualità di vita della paziente [46]. Infatti la causa principale per la ricorrenza della malattia sembrerebbe essere una chirurgia escissionale incompleta e pertanto si dovrebbe sempre indirizzare la paziente ad un centro con una adeguata competenza [47]. D'altra parte una esagerata radicalità si è rivelata negli ultimi anni pericolosa proprio per la stessa funzionalità d'organo che vogliamo salvaguardare nella nostra paziente; alcune pazienti sottoposte a chirurgia radicale estesa hanno poi presentato problemi permanenti di ritenzione urinaria, con necessità di auto-cateterismo vescicale, o disfunzione intestinale e disturbi sessuali [48]. La chirurgia radicale dell'endometriosi profonda infatti va spesso ad interessare il setto retto-vaginale e i legamenti utero-sacrali, che non sono delle strutture inerti, ma sono invece sede di fibre nervose sensitive e simpatiche e fibre parasimpatiche, del plesso ipogastrico inferiore dei nervi splanchnici, responsabili delle funzioni di ritenzione-svuotamento vescicale e della funzionalità sessuale e rettale. Questo è il motivo che ha indotto vari chirurghi ad introdurre il concetto di Nerve-Sparing nel trattamento della endometriosi profonda, traslitterandolo dall'esperienza nel campo della chirurgia oncologica radicale, nel tentativo di ridurre queste complicanze post operatorie a lungo termine affatto trascurabili nelle pazienti giovani affette da endometriosi [49]. A questo proposito è ancora vivo il dibattito sull'approccio ai noduli endometrioidici profondi con la resezione intestinale piuttosto che con un trattamento più conservativo come l'asportazione del solo nodulo (per shaving o con resezione discoide), con alcuni autori come Konickx che propone la resezione discoide per i noduli rettali, e invece la resezione intestinale per i noduli del sigma occludenti, o come Roman che parimenti suggerisce un approccio conservativo sul retto, guidato dalla necessità di trattare i sintomi intestinali della paziente e non dalla radicalità della exeresi della patologia, in assenza di studi clinici che comprovino la maggiore efficacia e sicurezza di un trattamento rispetto all'altro [50]. In caso di endometriosi profonda del compartimento posteriore, occorre sempre ricordare la possibilità di interessamento ureterale, che spesso avanza silenzioso ma può comportare gravi danni per la funzionalità renale; per tale ragione va quindi sistematicamente verificata la presenza di interessamento delle vie urinarie nel sospetto di endome-

triosi profonda infiltrante [51-52].

TERAPIE "NON CONVENZIONALI"

L'approccio ad una patologia così variabile e complessa e invalidante, il cui sintomo principe di presentazione è il dolore cronico, può davvero fermarsi solo alla scelta tra terapia medica o chirurgica o combinazioni di queste?!

Per un medico è spesso difficile riconoscere l'impatto psicologico del dolore nella paziente che ha davanti a sé, nonostante i meccanismi della cronicizzazione del dolore siano ben noti.

La percezione del dolore, integrata delle emozioni ed esperienze afferenti dal sistema limbico, la rendono una esperienza unica e complessa. A questa esperienza del dolore, va aggiunta l'esperienza dell'infertilità spesso associata all'endometriosi e che può alterare a vari livelli la percezione che la donna ha di sé e della malattia. Per questo motivo un approccio terapeutico adeguato all'endometriosi non può prescindere da una attenta valutazione psicologica della paziente. Una terapia psicologica nell'affrontare il vissuto del dolore e l'iter terapeutico spesso complicato a cui devono sottoporsi queste pazienti è necessario per affrontare e "curare" tutti gli aspetti di una malattia complessa come l'endometriosi, che si associa spesso a sintomi ansiosi e depressivi, scaduta percezione della qualità di vita, alterazioni della sessualità delle pazienti [53].

Non possiamo infine trascurare l'avvento delle medicine alternative nella nostra pratica quotidiana, ed in particolare l'uso dell'Agopuntura, riconosciuta anche dall'OMS efficace nel trattamento del dolore e della dismenorrea. Tuttavia le evidenze della sua efficacia nella terapia del dolore endometrioid-correlato nella letteratura scientifica sono ancora limitate [54].

CONCLUSIONI

Dopo questo excursus, possiamo concludere che il management del dolore pelvico nella paziente affetta da endometriosi deve comprendere un approccio multidisciplinare alla paziente e alla patologia. E' possibile che un trattamento chirurgico complesso debba avvalersi della collaborazione di specialisti della chirurgia addominale e urologica o che un trattamento medico possa essere impostato insieme alla collaborazione di uno specialista di terapia antalgica e dolore cronico, senza dimenticare la figura professionale dello psicologo che può certamente influire nel migliorare l'alleanza terapeutica medico-paziente e quindi il successo di un percorso diagnostico-terapeutico complesso.

Il medico ginecologo dovrà valutare con cura e bilanciare adeguatamente i rischi e i benefici di ciascuna decisione terapeutica, in accordo con i desideri riproduttivi della paziente, la sua età, la sua storia clinica, i suoi sintomi e l'approccio clinico deve quindi essere obbligatoriamente personalizzato.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Locci R, Nisolle M, Angioni S, Foidart JM, Munaut C. Expression of the gamma 2 chain of laminin-332 in eutopic and ectopic endometrium of patients with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;26:94.
2. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990;53:978-83
3. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications, *Hum Reprod Update*, 2005;11:595-606
4. Melis GB, Guerriero S, Paoletti AM, Angioni S, Piras B, Palomba M, Mais V. La diagnosi di endometriosi. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia* 2005;27:293-296
5. Socolov R, Butureanu S, Angioni S, Sindilar A, Boiculese L, Cozma L, Socolov D. The value of serological markers in the diagnosis and prognosis of endometriosis: a prospective case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;154:215-7
6. Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, Virgilio B, Angioni S, Melis GB. Diagnostic value of transvaginal "tenderness-guided" ultrasonography for the prediction of location of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2008;23:2452-7
7. Minson FP, Abrão MS, Sardá Júnior J, Kraychete DC, Podgaec S, Assis FD Importance of quality of life assessment in patients with endometriosis *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34:11-5
8. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M, Vrachnis N, Lambrinoidaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286: 99-103.
9. Carvalho LF, Samadder AN, Agarwal A, Fernandes LF, Abrão MS. Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286:1033-40
10. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Xue Q, Attar E, Trukhacheva E, Tokunaga H, Utsunomiya H, Yin P, Luo X, Lin Z, Imir G, Thung S, Su EJ, Kim JJ. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2010;28:36-43
11. V. Anaf, Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2002;17:895-1900
12. Rakhila H, Carli C, Daris M, Lemyre M, Leboeuf M, Akoum A, Identification of multiple and distinct defects in prostaglandin biosynthetic pathways in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis *Fertil Steril*. In Press DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.016
13. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, Altomare A, Bocchi C, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2007;88:789-94
14. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG, Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen *Fertil Steril* 2003;80:560-563
15. Ferrari S, Persico P, Di Puppo F, Vigano P, Tandoi I, Garavaglia E, Giardina P, Mezzi G, Candiani M. Continuous low-dose oral contraceptive in the treatment of colorectal endometriosis evacuate by rectal endoscopic ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:699-703
16. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010;94:464-71.
17. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frasca C, Elmakky A, et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:2729-35
18. Reid RL, Westhoff C, Mansour D, de Vries C, Verhaeghe J, Boschitsch E, Gompel A, Birkhäuser M, Krepelka P, Dulicek P, Iversen OE, Khamoshina M, Dezman LV, Fruzzetti F, Szarewski A, Wilken-Jensen C, Seidman D, Kaaja R, Shapiro S. Oral contraceptives and venous thromboembolism consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010;36:117-22
19. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. The Cochrane Collaboration. 2012
20. Razzi S, Luisi S, Ferretti C, Calonaci F, Gabbanini M, Mazzini M, Petraglia F. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;135:188-90
21. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:52-61
22. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis *Int J Womens Health*. 2011;3:175-184
23. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, Lazzeri L, Strowitzki T. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285:167-73.
24. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Postoperative Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System for Pelvic Endometriosis-Related Pain. *Obstet Gynecol* 2012;119:519-26
25. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas S K, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertility and Sterility* 2011;95:492-6.
26. Cobellis L, Castaldi AM, Giordano V, Trabucco E, De Franciscis P, Torella M, Colacurci N. Effectiveness of the association

- micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 2011;158:82–86
27. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD008475
 28. Surrey ES Gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back therapy: what do the data show? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22:283-8.
 29. Machado DE, Abrao MS, Berardo PT, et al. Vascular density and distribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) are significantly higher in patients with deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum. *Fertil Steril* 2008;90:148-55
 30. Novembri R, Luisi S, Carrarelli P, et al. Omega 3 fatty acids counteract IL-8 and prostaglandinE2 secretion induced by TNF-alpha in cultured endometrial stromal cells. *J Endometriosis* 2011;3:34-9
 31. Esfandiari N, Khazaei M, Ai J, et al. Effect of a statin on an in vitro model of endometriosis. *Fertil Steril* 2007;87:257-62
 32. Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol* 2005;5:400-11.
 33. Kulak J Jr, Fischer C, Komm B, Taylor HS. Treatment with bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, causes regression of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology* 2011;152:3226-32
 35. Chwalisz K, Garg R, Brenner RM, et al. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): a novel therapeutic concept in endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002;955:373-88
 36. Rocha AL, Reis FM, Petraglia F. New trends for the medical treatment of endometriosis. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2012; 21:905-919.
 37. Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database of systematic review*. 2012;1:CD007677
 38. Maia HJ, Haddad C, Pinheiro N, Casoy J. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *Int J Women's Health* 2012;4:543-549
 39. Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, et al. Letrozolo combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:3033-3041
 40. Simsek Y, Celik O, Karaer A, Gul M, Yilmaz E, Koc O, Colak C, Zengin S, Aydin NE. Therapeutic efficiency of Atosiban, an oxytocin receptor blocking agent in the treatment of experimental endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286:777-83
 41. Roman H, Sanguin S, Puscasiu L. Medical treatment of endometriosis: an obligation rather than a mere option! *Gynecol Obstet Fertil*. 2012 May; 40:320-5
 42. Howard FM. The role of laparoscopy in the evaluation of chronic pelvic pain: pitfalls with a negative laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1996;4:85–94
 43. Jadoul P, Kitajima M, Donnez O, Squifflet J, Donnez J. Surgical treatment of ovarian endometriomas: state of the art? *Fertil Steril* 2012;98:556-63.
 44. Litta P, D'Agostino G, Conte L, Saccardi C, Cela V, Angioni S, Plebani M. Anti-Müllerian hormone trend after laparoscopic surgery in women with ovarian endometrioma. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:452-4.
 45. Angioni S, Arena I, Melis I, Melis GB. Deep endometriosis management. *Revista Medico-Chirurgica. Soc. Med. Iasi* 2009;113:21-26
 46. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril*. 2012;98:564-71
 47. Angioni S, Peiretti M, Zirone M, Palomba M, Mais V, Gomel V, Melis G.B. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without rectum involvement: surgical treatment and long-term follow-up. *Human Reproduction* 2006; 21:1629–1634.
 48. Borghese B, Santulli P, Streuli I, Lafay-Pillet MC, de Ziegler D, Chapron C. Recurrence of pain after surgery for deeply infiltrating endometriosis: How does it happen? How to manage? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. In Press DOI:10.1016/j.jgyn.2012.11.009
 49. Kavallaris A, et al., Follow-up of dysfunctional bladder and rectum after surgery of a deep infiltrating rectovaginal endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283:1021-6
 50. Kavallaris A, Banz C, Chalvatzas N, Hornemann A, Luedders D, Diedrich K, Bohlmann M. Laparoscopic nerve-sparing surgery of deep infiltrating endometriosis: description of the technique and patients' outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:131-5
 51. Roman H, Vassiliev M, Gourcerol G, Savoye G, Leroi AM, Marpeau L, Michot F, Tuech JJ. Surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum: pleading for a symptom-guided approach *Hum Reprod*. 2011;26:274-281.
 52. Ballester M, Santulli P, Bazot M, Coutant C, Rouzier R, Darai E. Preoperative evaluation of posterior deep-infiltrating endometriosis demonstrates a relationship with urinary dysfunction and parametrial involvement. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:36–42.
 53. Nezhat C, Paka C, Gomaa M, Schipper E. Silent loss of kidney secondary to ureteral endometriosis *JSLs* 2012;16:451-455.
 54. Sepulcri R de P, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;142:53-6.
 55. Zhu X, Hamilton KD, McNicol ED. Acupuncture for pain in endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9: CD007864.

Pavimento pelvico, menopausa e invecchiamento

Eleonora Russo, Tommaso Simoncini

DEPARTMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF PISA

ABSTRACT

{ITA} Il pavimento pelvico femminile costituisce una complessa unità funzionale il cui ruolo va oltre il solo supporto degli organi pelvici. Le disfunzioni del pavimento pelvico coinvolgono funzioni come la minzione, la defecazione, la sfera sessuale, con importante impatto sulla qualità di vita della donna. Il pavimento pelvico va incontro ad una serie di cambiamenti adattativi durante la vita strettamente connessi con le modificazioni strutturali ed endocrine legate ad eventi come la gravidanza, il parto, la transizione menopausale. Molte delle ripercussioni cliniche di questi cambiamenti si manifestano tipicamente dopo la menopausa. Questo lavoro riassume i principali aspetti fisiopatologici e clinici delle modificazioni del pavimento pelvico femminile durante l'età adulta e anziana della donna.

{ENG} Female pelvic floor is a complex functional unit involved in multiple functions that extend beyond the sole support of pelvic organs. Pelvic floor dysfunction globally affects micturition, defecation and sexual activity. Different than in males, the female pelvic floor undergoes a number of adaptive changes related to life and endocrine events. Most of the clinical manifestations of these changes become apparent after menopause and throughout ageing in women. This review article summarizes the key aspects of the pathophysiology and the clinics of the modifications of the pelvic floor in women through midlife and beyond.

INTRODUZIONE

Le disfunzioni del pavimento pelvico femminile costituiscono una vasta e attuale problematica che comprende alterazioni della minzione, della defecazione, dell'attività sessuale con notevole compromissione della qualità di vita delle pazienti che ne sono affette. Il prolasso degli organi pelvici (POP), l'incontinenza urinaria (IU), la sindrome da ostruita defecazione (ODS), le disfunzioni della funzione sessuale, il dolore pelvico sono solo alcune delle possibili manifestazioni legate ad una alterazione anatomico-funzionale di una complessa unità la cui incidenza aumenta con l'età e con le alterazioni endocrine legate alla menopausa.

PROLASSO DEGLI ORGANI PELVICI (POP)

Secondo le definizioni dell'International Urogynecological Association (IUGA) e della International Continence Society (ICS) per prolasso genitale si intende "ogni discesa di uno o più distretti tra parete vaginale anteriore, parete vaginale posteriore, utero o cervice e volta vaginale (dopo isterectomia)" [1]. Il prolasso della parete vaginale anteriore coinvolge la vescica (cistocèle) e spesso si associa ad una ipermobilità della giunzione uretro-vescicale (cistouretrocèle). Nel prolasso della parete vaginale posteriore possono essere coinvolti retto (rettocele), piccolo intestino (enterocèle) o sigma-colon (sigmoidocèle). Il prolasso del segmento apicale è generalmente legato ad un parziale o totale distacco dell'apice della vagina o della cervice con prolasso del cul de sac peritoneale attraverso cui possono erniare anse di piccolo intestino (enterocèle da pulsione o da trazione).

Il prolasso degli organi pelvici attraverso la vagina (vescica, uretra, utero, piccolo intestino, retto) si associa a sintomi come difficoltà urinarie (stress incontinenza, urge incontinenza, disuria, senso di incompleto svuotamento vescicale, infezioni urinarie ricorrenti), alterazioni defecatorie (ODS), senso di peso perineale, 'bulge' vaginale.

Stime epidemiologiche indicano che circa il 50% delle donne che hanno partorito presenta nella propria vita un qualche grado di prolasso genitale, ma solo il 10-20% di queste necessita di trattamento. Il prolasso genitale clinicamente sintomatico interessa circa il 31.8% delle donne in post-menopausa, di queste circa l'11% va incontro a chirurgia ricostruttiva del pavimento pelvico e il 30% subisce più di un intervento chirurgico per prolasso [2].

Fattori predisponenti al prolasso includono il danno a strutture neuro-vascolari, connettivali e muscolari dei tessuti pelvici a seguito di parto vaginale, traumi, chirurgia pelvica; condizioni di cronico aumento della pressione intraddominale come l'obesità, la costipazione cronica, l'asma oltre che fattori razziali e genetici [3, 4] (Fig. 1).

INCONTINENZA URINARIA (IU)

Nella funzione delle basse vie urinarie sono coinvolte complesse interazioni tra impulsi nervosi di controllo volontario e involontario della minzione e strutture anatomiche specializzate. Il meccanismo della minzione infatti è controllato da circuiti nervosi centrali e periferici (parasimpatico, simpatico e pudendo) che coordinano l'attività di fibre muscolari a livello

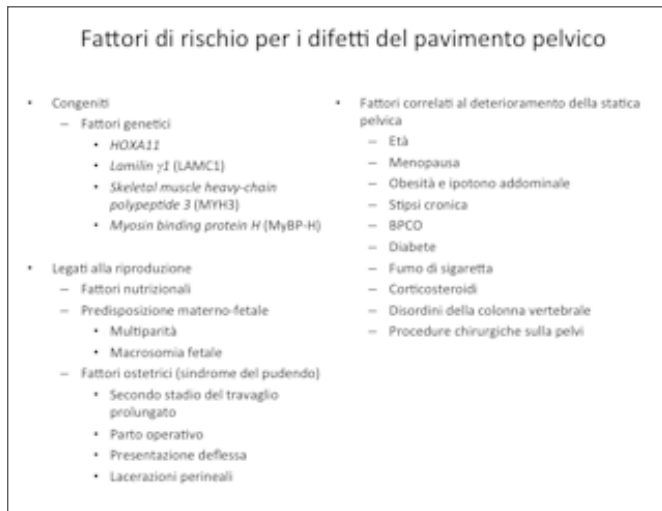


fig.1

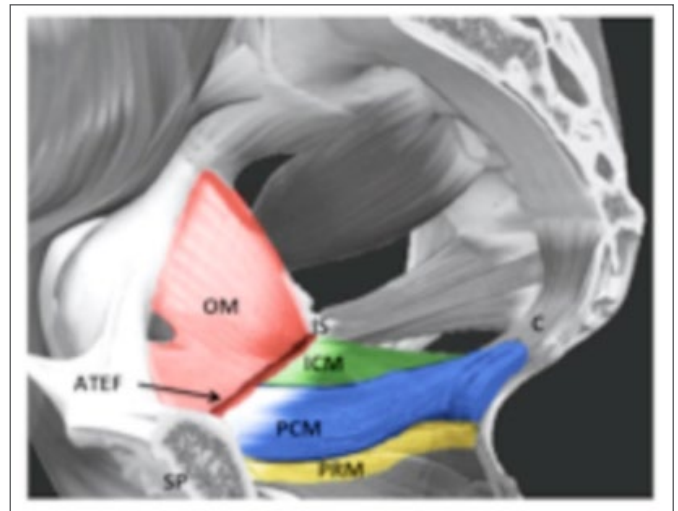


fig.2

di vescica e uretra [5].

L'incontinenza urinaria è definita come un "disturbo caratterizzato da perdita involontaria di urina". L'inquadramento e la caratterizzazione dell'incontinenza richiede non solo la distinzione tra incontinenza da stress (IUS), incontinenza da urgenza (UI) e forma mista, ma anche la quantificazione della frequenza e della severità degli episodi di incontinenza, la presenza di fattori precipitanti e l'impatto in termini di costo sociale e qualità di vita delle pazienti che ne sono affette. L'incontinenza urinaria da stress (IUS) è definita come "la perdita di urina in concomitanza con un aumento della pressione addominale, in assenza di contrazione del detrusore". L'alterazione degli elementi di supporto anatomico dell'uretra con conseguente ipermobilità uretrale e l'alterazione dei meccanismi sfinterici intrinseci dell'uretra stessa sono considerati i principali meccanismi fisiopatologici dell'incontinenza da stress. In particolare secondo la teoria di DeLancey il deficit dei sistemi di ancoraggio della fascia endopelvica all'arco tendineo e al muscolo elevatore dell'ano è alla base di un'eccessiva ipermobilità della giunzione vescico-uretrale e di un conseguente difetto di trasmissione della pressione addominale e vescicale [6].

La forma da urgenza rientra in una più ampia condizione di vescica iperattiva (Overactive bladder, OAB) caratterizzata da urgenza e frequenza minzionale, nicturia associata o meno a incontinenza da urgenza e dovuta a una iperattività del detrusore urodinamicamente accertata. La teoria integrale di Petros [7] riconduce la patogenesi sia dell'incontinenza da sforzo che della forma da urgenza ad una lassità della vagina o dei suoi legamenti di supporto, in conseguenza di un'alterazione della struttura del collagene/elastina con modificazione delle funzioni dei muscoli e del tessuto connettivo del pavimento pelvico che sono alla base dei meccanismi di chiusura e di apertura del collo vescicale e dell'uretra.

DISFUNZIONE DEFECATORIA

La stipsi cronica è una condizione comune che compromette significativamente la qualità di vita [8]. Il rallentato transito intestinale, la defecazione dissinergica e la sindrome dell'intestino irritabile sono tutte cause primitive di stipsi cronica. La defecazione dissinergica è associata alla disfunzione del pavimento pelvico ed in particolare alla contrazione paradossa

o all'insufficiente rilassamento del muscolo elevatore dell'ano [9]. L'alterazione anatomica del pavimento pelvico del solo basso tratto intestinale (es. rettocele, intussuscezione, prolasso rettale interno o esterno) e una ridotta sensibilità rettale sono comuni negli anziani [10]. La chirurgia sul pavimento pelvico e sul perineo predispone a queste modificazioni [11]. I sintomi più comuni sono la defecazione infrequente, la presenza di feci dure, la necessità di uno sforzo per eseguire la defecazione, la sensazione di incompleto svuotamento rettale, l'ostruzione ano-rettale e la necessità di eseguire manovre digitali vaginali o perineali o compressioni addominali per completare la defecazione [12].

La stipsi cronica interessa il 16% degli adulti e il 33% degli individui sopra i 60 anni. E' più comune nel sesso femminile (F:M = 1,5:1) ed aumenta di frequenza e gravità con il processo di invecchiamento [10].

DISFUNZIONE SESSUALE E DISTURBI DEL PAVIMENTO PELVICO

Tutte le condizioni descritte sopra o sintomi associati hanno effetti devastanti sulla funzione sessuale [13, 14]. Questo può dipendere dalla presenza di dispareunia o dolore pelvico cronico per la dissinergia muscolare o per il descensus degli organi pelvici. Una compromissione della funzione sessuale può anche dipendere dalla modificazione della propria immagine corporea legata all'aspetto dei genitali con prolasso, alla perdita di urine, gas o feci associate con l'attività sessuale [15].

FUNZIONE E DISFUNZIONE DEL PAVIMENTO PELVICO ATTRAVERSO LA MENOPAUSA E L'INVECCHIAMENTO

La lassità del pavimento pelvico dipende da danni alle strutture muscolari e di supporto. Queste possono derivare dalla progressiva degradazione della componente connettivale [16], dalla denervazione pelvica [17], dalla devascolarizzazione e dalle modificazioni anatomiche della pelvi [18]. Tutte queste componenti determinano un declino nella forza muscolare e predispongono ad un funzionamento dissinergico del pavimento pelvico, predisponendo al prolasso [19].

Il pavimento pelvico femminile è costituito da una serie di strutture muscolari, connettivali e fasciali ognuna fondamentale per il supporto e la funzione della pelvi. Il muscolo elevatore dell'ano costituisce il pavimento della pelvi stessa e svolge un ruolo importante nell'adattamento ai cambiamenti di postura e delle pressioni addominali (Fig. 2).

La relazione tra danno del muscolo elevatore dell'ano a seguito ad esempio del parto vaginale e il prolasso è stata dimostrata in diversi studi [20], ma non è riconducibile a tutte le forme di prolasso genitale. Il 30% delle donne con POP non presenta difetti strutturali evidenziabili alla RMN del muscolo, suggerendo che anche altri fattori contribuiscono alla patogenesi del prolasso. Nel complesso sistema del pavimento pelvico infatti una alterazione di uno degli elementi strutturali e funzionali che lo costituiscono, come l'elevatore dell'ano, determina un aumento del carico meccanico su altre strutture connettivali e muscolari che contribuisce allo sviluppo del prolasso [21].

Il tessuto connettivo del pavimento pelvico è organizzato in strutture fasciali che avvolgono i muscoli e in legamenti che connettono gli organi alla pelvi ossea [22] (Fig. 3). Durante l'evoluzione la pelvi femminile nella specie umana è andata incontro ad un aumento dimensionale significativo e a cambiamenti architetturali per consentire il parto di feti con crescente diametro della testa, e per consentire la stazione eretta. Questo ha determinato una progressiva crescita ed un conseguente indebolimento delle strutture di connessione fasciali che assicurano una parte rilevante della statica pelvica [23]. In aggiunta a questo, alterazioni qualitative e quantitative di geni legati alla sintesi del collagene possono essere implicati nella genesi del prolasso e dell'incontinenza [24, 25].

Il network vascolare è molto importante per la funzione del pavimento pelvico ed in particolare per la continenza urinaria [26]. Il plesso vascolare che circonda l'uretra determina una pressione meccanica che contribuisce significativamente alla continenza urinaria [27], essendo responsabile per almeno un terzo della pressione di chiusura uretrale [28].

MENOPAUSA E DISFUNZIONE DEL PAVIMENTO PELVICO

L'espressione dei recettori per estrogeni e progesterone a livello del tratto genitale femminile e delle basse vie urinarie [29] spiega come il calo degli estrogeni tipico della post-menopausa sia alla base di una serie di cambiamenti in senso atrofico e distrofico di queste strutture che sono associati a sintomi come urgenza, frequenza e incontinenza minzionale, dispareunia, infezioni ricorrenti oltre che al prolasso genitale.

Il recettore per gli estrogeni (ER) è espresso a livello dei tessuti epiteliali di vescica, trigono, uretra, mucosa vaginale, e a livello di strutture di sostegno come i legamenti utero-sacrali, il muscolo elevatore dell'ano, la fascia pubo-cervicale e il legamento rotondo [29]. Gli estrogeni sono coinvolti nell'aumento dell'indice di maturazione cellulare di queste strutture.

Gli estrogeni svolgono un importante ruolo nel mantenimento del trofismo delle cellule epiteliali a livello di vagina, uretra e vescica, nell'incremento della vascolarizzazione peri-uretrale (importante nel controllo della pressione di chiusura uretrale), nell'incremento della concentrazione dei recettori α adrenergici con modificazioni del rapporto α adrenergici/ β adrenergici a favore dei primi [30]. Recettori per gli steroidi sessuali sono

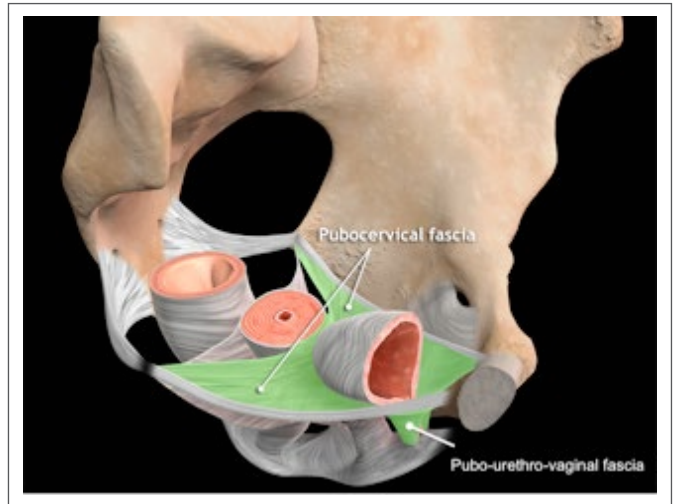


fig.3

espressi anche a livello della muscolatura periuretrale rendendola particolarmente sensibile al calo estrogenico della post-menopausa [31]. Il recettore del progesterone è espresso a livello delle basse vie urinarie anche se con minore densità rispetto al recettore degli estrogeni. Il progesterone sembra avere un effetto negativo sulla continenza, attraverso la riduzione del tono muscolare di vescica e uretra [32]. Questo potrebbe spiegare l'aumento di sintomi urinari durante la fase secretiva del ciclo mestruale, e l'urgenza minzionale durante la gravidanza anche se il meccanismo non è ancora del tutto chiaro.

Gli steroidi sessuali ed in particolare gli estrogeni hanno notevole influenza sulla funzione vescicale e uretrale nella donna e le loro fluttuazioni nell'arco della vita determinano modificazioni macroscopiche, istologiche e quindi funzionali. Sintomi legati ad alterazioni delle basse vie urinarie si manifestano infatti durante il ciclo mestruale, durante la gravidanza e nell'età post-menopausale [33].

La prevalenza dell'incontinenza urinaria aumenta con l'età [34]. Questo è legato all'aumento non solo dell'incidenza di patologie non legate al tratto urinario ma che possono comunque influire sulla minzione (alterazioni dello stato cognitivo, malattie neurologiche, allettamento prolungato, pregressa chirurgia pelvica), ma anche ad alterazioni specifiche delle vie urinarie età-correlate come la riduzione dell'elasticità della vescica, l'aumento delle contrazioni detrusoriali disinibite, la riduzione della pressione di chiusura uretrale. Molte di queste modificazioni trovano una concausa nei cambiamenti ormonali della transizione menopausale.

Gli estrogeni hanno diverse azioni a livello dell'epitelio urogenitale. I sintomi legati al calo estrogenico sono dovuti a una serie di modificazioni anatomiche distrettuali come la riduzione della vascolarizzazione locale, la riduzione quantitativa e qualitativa delle fibre collagene, l'aumento della fibrina e il diradamento del tessuto connettivo con conseguente perdita di elasticità della vagina; riduzione dei mucopolisaccaridi e dell'acido ialuronico con aumento della secchezza vaginale e aumento del PH locale.

La pressione di chiusura uretrale è determinata da fattori come la vascolarizzazione periuretrale, il tono della muscolatura striata uretrale e la densità di tessuto connettivo locale [35].

In particolare il plesso venoso periuretrale e la pressione intravascolare a questo livello sono fattori determinanti nei meccanismi di continenza. In accordo con questo la quantità di vasi periuretrali e la pressione sistolica e diastolica negli stessi sono tutti ridotti in donne in menopausa con incontinenza urinaria [36]. Gli estrogeni agiscono a tale livello non solo incrementando l'apporto ematico alle cellule epiteliali uretrali ma anche aumentando la pressione intravascolare [37]. Questo in parte aumentando i livelli sierici di VEGF che tipicamente si riducono in post-menopausa [38]. Gli estrogeni agiscono anche sulla composizione di fibre collagene a diversi livelli. Le fibre muscolari a livello di uretra e vescica sono disposte secondo diverso orientamento in modo da distribuire le forze meccaniche e circondate da collagene di tipo III, gli estrogeni aumentano le fibre collagene a questo livello. Takano et al. hanno dimostrato una riduzione della quota di fibre collagene a livello di parametri e volta vaginale in donne con prolasso genitale in età post-menopausale rispetto a donne in età fertile [39]. Nell'ambito della patogenesi multifattoriale del prolasso genitale, i livelli di estrogeni e la qualità del tessuto connettivo svolgono quindi un ruolo cruciale.

ESTROGENO TERAPIA

Nonostante l'evidenza dell'importanza degli estrogeni nel mantenimento dell'architettura e della funzionalità delle strutture del pavimento pelvico, e il loro ruolo positivo su tutto il tratto urogenitale, non ci sono abbastanza dati che supportino un ruolo terapeutico della terapia estrogenica sul prolasso e i dati non sono del tutto univoci sull'incontinenza urinaria. Non ci sono chiare prove a sostegno dell'effetto positivo di una terapia estrogenica locale o sistemica sulla prevenzione del POP. Infatti né lo stato menopausale né la lunghezza del deficit estrogenico è stato direttamente associato al rischio o al grado di POP. L'uso di estrogeni per via generale e ancor più per via topica riveste però un ruolo importante anche se non ben sistematizzato per la preparazione delle pazienti da sottoporre a intervento ricostruttivo del pavimento pelvico. Lo scopo di queste terapie è di migliorare il trofismo dei tessuti vulvo-vaginali, permettendo una migliore ricostruzione anatomica e riducendo il rischio di erosione nel caso di chirurgia protesica. Allo stesso modo, la somministrazione di terapia estrogenica locale è utile nella gestione delle complicanze post-chirurgiche, per esempio per il controllo dell'urgenza de novo che frequentemente insorge dopo chirurgia del prolasso o per la gestione delle erosioni da mesh.

Il ruolo della terapia estrogenica sulla incontinenza urinaria è ancora più dibattuto. Il Women's Health Initiative (WHI) trial ha dimostrato un aumento dell'incidenza di incontinenza da urgenza, da stress e mista in donne continenti a un anno di trattamento con estrogeni coniugati equini e medrossiprogesterone acetato [40]. In questo studio la popolazione non era selezionata per la valutazione di problemi legati all'incontinenza urinaria e le informazioni sono state raccolte in maniera molto sommaria con questionari. Questo, insieme all'ampio range di età d'inizio della terapia estrogenica, potrebbe spiegare alcune discrepanze e ridurre il valore dello studio. In questo senso, altri studi hanno evidenziato come la somministrazione di estrogeni per via orale aumenta la pressione massima di chiusura uretrale nelle donne con IUS [41] e migliora i sin-

tomi legati all'atrofia post-menopausale come la frequenza minzionale, la nicturia, gli episodi di incontinenza, le infezioni ricorrenti [42]. In particolare l'estriolo somministrato per via vaginale sembra migliorare notevolmente questa sintomatologia [43]. Altri lavori concludono invece come la terapia estrogenica orale o locale non ha effetto sulla IUS mentre migliora i sintomi da urgenza e frequenza minzionale indicando come per la IUS di grado lieve-moderato, la riabilitazione pelvi perineale e il rinforzo delle strutture muscolari periuretrali possa essere la scelta terapeutica migliore.

Se da un lato non ci sono quindi dati univoci sull'effetto benefico di una supplementazione estrogenica sull'incontinenza urinaria da sforzo, è invece evidente che gli estrogeni, in particolare se somministrati per via vaginale, riducono visibilmente e stabilmente i sintomi irritativi legati all'atrofia post-menopausale (urgenza e frequenza minzionale, incontinenza da urgenza, infezioni ricorrenti delle vie urinarie, dispareunia). Questo dipende certamente dal profondo effetto sulla struttura vaginale indotto dagli estrogeni, che contribuisce ad un calo del pH vaginale e determina una barriera alla colonizzazione da parte di batteri. Questo, insieme all'azione rilassante sul trigono vescicale ed all'azione di aumento del tono vascolare periuretrale fa sì che il numero di infezioni vescicali si riduca e di conseguenza l'iperattività vescicale correlata. In aggiunta, dal punto di vista clinico è frequente incontrare pazienti con prolasso o incontinenza modesti, in cui il beneficio in termini di sintomi o di vita sessuale dati dalla somministrazione di estrogeni locali è sufficiente a gestire il disturbo, eliminando parte del problema senza rendere necessari trattamenti più invasivi. In casi più difficili, la estrogenizzazione delle mucose vaginali è comunque considerata da molti esperti del settore un fattore necessario nell'ambito di un trattamento farmacologico e chirurgico del prolasso o dell'incontinenza. Uno studio del 2010 ha dimostrato un reale effetto degli estrogeni vaginali nel controllo nell'urgenza e frequenza minzionale che spesso si scatenano come meccanismo compensatorio post-trattamento chirurgico con TVT-O [44]. Altri studi hanno dimostrato l'efficacia cumulativa della combinazione di riabilitazione del pavimento pelvico e somministrazione di estriolo per via vaginale nelle donne con IUS [45]. Diversi autori infatti concordano sull'effetto di miglioramento di una terapia locale con estriolo sulla IUS, grazie all'effetto di incremento dello spessore e della vascolarizzazione della mucosa uretrale [46] con incremento urodinamicamente accertato della pressione massima di chiusura uretrale [47].

Le formulazioni di preparati estrogenici disponibili sono diverse ed adattabili alla tipologia di paziente e alla compliance. Creme vaginali, gel vaginali, ovuli e compresse vaginali, anelli vaginali a base di estradiolo, CEE, estriolo sono le principali. L'efficacia e la sicurezza di dosi ultra-basse di estrogeni per via vaginale è stata dimostrata in diversi studi [48], [49].

In linea generale, nelle pazienti in menopausa da diversi anni con marcata atrofia vulvo-vaginale può essere indicato iniziare con preparazioni estrogeniche a basso dosaggio eventualmente in forma di gel per aumentarne la tollerabilità su mucose atrofiche (50 µg di estriolo/1 g gel) eventualmente seguito da applicazioni con ovuli o compresse secche se la paziente lo preferisce nel lungo termine. Gli esperti del settore raccomandano una terapia iniziale di attacco con una sommini-

strazione/die per almeno tre settimane seguita da una terapia di mantenimento di un'applicazione 2-3 volte a settimana. La scelta della modalità di somministrazione dipende molto dalla tipologia di paziente e dalla prevedibile compliance. Nella pratica clinica le compresse vaginali sono spesso meglio tollerate rispetto agli ovuli. E' necessario spesso chiarire alle pazienti l'importanza di una terapia prolungata e costante, sia nei casi di terapia estrogenica in preparazione di intervento chirurgico di pavimento pelvico, sia nei casi di terapia per sintomi da atrofia uro-genitale, precisando che si tratta di terapie che non migliorano i sintomi velocemente e che hanno effetto finché vengono eseguite.

CONCLUSIONI

Il pavimento pelvico rappresenta un sistema complesso e altamente vulnerabile. Gli eventi e le modificazioni fisiologiche della vita della donna (gravidanza, parto, menopausa) spesso sono fattori concomitanti nel predisporre ad una sua alterazione funzionale e strutturale. Tale alterazione si associa clinicamente a disturbi del tratto genitale, urinario e intestinale e i sintomi di queste alterazioni sono particolarmente frequenti nelle donne sopra i 50 anni, con notevole impatto sulla qualità di vita. Le alterazioni del pavimento pelvico sono variamente associate e clinicamente diverse donne per donna per cui è necessario un loro corretto inquadramento diagnostico per decidere il trattamento medico e chirurgico che sia più personalizzato possibile.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Haylen BT, d.R.D., Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al., An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourology and urodynamics*, 2010. 29(1):4-20.
2. Mant J, P.R., Vessey M., Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford Family Planning Association study. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997. 104:579-585.
3. LL, W., The muscles of the pelvic floor. *Clin Obstet Gynecol* 1993. 36: 910-925.12.
4. Dwyer PL, L.E., Hay DM, Obesity and urinary incontinence in women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988. 95:91-96.
5. Menezes, M., M. Pereira, and A. Hextall, Predictors of female urinary incontinence at midlife and beyond. *Maturitas*, 2010. 65(2): p. 167-71.
6. J.O.L., D., Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis. *Am J Obst Gynecol*, 1994. 170 (6):1713-1723.
7. Petros PE, U.U., An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*, 1990. 153:7-31.
8. Bove A, P.F., Bellini M, Battaglia E, Bocchini R, Altomare DF, et al. , Consensus statement AIGO/SICCR: diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part I: diagnosis). . *World journal of gastroenterology : WJG.* , 2012. 18(14):1555-64.
9. Bosshard, W., et al., The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. *Drugs Aging*, 2004. 21(14): p. 911-30.
10. Bharucha, A.E., et al., American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*, 2013. 144(1): p. 211-7.
11. Murad-Regadas, S., et al., Defecographic pelvic floor abnormalities in constipated patients: does mode of delivery matter? *Tech Coloproctol*, 2009. 13(4): p. 279-83.
12. McCrea, G.L., et al., Pathophysiology of constipation in the older adult. *World J Gastroenterol*, 2008. 14(17): p. 2631-8.
13. Haylen, B.T., et al., An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29(1): p. 4-20.
14. Haylen, B.T., et al., An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*, 2010. 21(1): p. 5-26.
15. Basson, R., et al., Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol*, 2000. 163(3): p. 888-93.
16. Soderberg, M.W., et al., Pelvic floor sex steroid hormone receptors, distribution and expression in pre- and postmenopausal stress urinary incontinent women. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 2007. 86(11): p. 1377-84.
17. Dietz, H.P., H. Tekle, and G. Williams, Pelvic floor structure and function in women with vesicovaginal fistula. *The Journal of urology*, 2012. 188(5): p. 1772-7.
18. Goepel, C., Differential elastin and tenascin immunolabeling in the uterosacral ligaments in postmenopausal women with and without pelvic organ prolapse. *Acta Histochem*, 2008. 110(3): p. 204-9.
19. Fitzpatrick, C.C., T.E. Elkins, and J.O. DeLancey, The surgical anatomy of needle bladder neck suspension. *Obstet Gynecol*, 1996. 87(1): p. 44-9.
20. John O. L. DeLancey, M., Daniel M. Morgan, et. al., Comparison of Levator Ani Muscle Defects and Function in Women With and Without Pelvic Organ Prolapse. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*, 2007.
21. DeLancey JO, M.D., Fenner DE, Kearney R, Guire K, Miller JM, et al, Comparison of levator ani muscle defects and function in women with and without pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol Sci*, 2007. 109(2 Pt 1):295-302.

22. De Blok, S., The connective tissue of the adult female pelvic region. A dissectional analysis. *Acta Morphol Neerl Scand*, 1982. 20(2): p. 191-212.
23. Pinkerton, J.H., Some aspects of the evolution and comparative anatomy of the human pelvis. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, 1973. 80(2): p. 97-102.
24. Jackson, S.R., et al., Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet*, 1996. 347(9016): p. 1658-61.
25. Falconer, C., et al., Different organization of collagen fibrils in stress-incontinent women of fertile age. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 1998. 77(1): p. 87-94.
26. Enhorning, G.E., A concept of urinary continence. *Urol Int*, 1976. 31(1-2): p. 3-5.
27. Sartori, M.G., et al., Sexual steroids in urogynecology. *Climacteric*, 2011. 14(1): p. 5-14.
28. Rud, T., et al., Factors maintaining the intraurethral pressure in women. *Invest Urol*, 1980. 17(4): p. 343-7.
29. Gebhart, J.B., et al., Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2001. 185(6): p. 1325-30; discussion 1330-1.
30. Smith P, H.G., Norgren A, Ulmsten U, Steroid hormone receptors in pelvic muscles and ligaments in women. *Gynecol Obstet Invest*, 1990. 30:27-30.
31. Quiroz, L.H., et al., Age effects on pelvic floor symptoms in a cohort of nulliparous patients. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2012. 18(6): p. 325-8.
32. Quinn SD, D.C., The effects of hormones on urinary incontinence in postmenopausal women. *Climacteric*, 2009. 12:106-13.
33. Barlow DH, C.L., Francis RM, Griffin M, Hart DM, Stephens E, et al., Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1997. 104(1):87-91.
34. McGrother C, R.M., Yalla SV, Epidemiology and etiology of urinary incontinence in the elderly: world. *J Urol*, 1998. 16(Suppl 1):S3-9.
35. Rud T, A.K., Asmussen M, Hunting A, Ulmsten U, Factors maintaining the intraurethral pressure in women *Invest Urol*, 1980. 17:343-7.
36. Jarmy-Di Bella, Z.I., et al., Power Doppler of the urethra in continent or incontinent, pre- and postmenopausal women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2000. 11(3): p. 148-154; discussion 154-5.
37. G., E.r., Simultaneous recording of intravesical and intraurethral pressure. *Acta Chir Scand*, 1961. 276:1-68.
38. Agrawal R, P.G., Conway GS, Payne NN, Ginsburg J, Jacobs HS., Serum vascular endothelial growth factor concentrations in postmenopausal women: the effect of hormone replacement therapy. *Fertil Steril*, 2000. 73:56-60.
39. Takano CC, G.o.M., Sartori MG, Analysis of collagen in parametrium and vaginal apex of women with and without uterine prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2002. 13:342-5.
40. Hendrix S, C.B., Nygaard I, et al, Effects of estrogen with or without progestin on urinary incontinence. *JAMA*, 2005. 293:935-48.
41. Dietz HP, T.H., Williams G., Pelvic floor structure and function in women with vesicovaginal fistula. *J Urol.*, 2012.
42. Cardozo L, L.G., McClish D, Versi E., A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004. 83:892-7.
43. Heimer GM, E.D., Effects of vaginally-administered oestriol on post-menopausal urogenital disorders: a cyto hormonal study. *Maturitas*, 1992. 14:171-179.
44. A. Liapis, a, P.B., C. Georgantopouloub, G. Creatsas, The use of oestradiol therapy in postmenopausal women after TVT-O anti-incontinence surgery. *Maturitas*, 2010.
45. Leriche B, C.S., Guidelines for rehabilitation management of non-neurological urinary incontinence in women. *Prog Urol*, 2010.
46. CS, I., Effects of protracted administration of estriol on the lower genito urinary tract in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Fertil*, 1992.
47. Dessole S, R.G., Ambrosini G, Gallo O, Capobianco G, Cherchi PL, Marci R, Cosmi E, Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause Int*, 2004.
48. Birkhauser MH, P.N., Archer DF, et al, Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric*, 2008.
49. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause Int*, 2013.

La Glicazione e le sue implicazioni sulla salute femminile

Ascanio Polimeni, Claudio Tomella
REGENERA RESEARCH GROUP

ABSTRACT

{ITA} Negli ultimi anni vi è stato un progressivo aumento delle evidenze a supporto del ruolo significativo della glicazione sullo sviluppo di malattie cronico degenerative e di un invecchiamento non favorevole. Fattori endogeni ed esogeni si possono drammaticamente sommare nell'alimentare questo processo che accompagna l'aging, soprattutto dopo la menopausa. Scopo di questa review è quello di evidenziare le caratteristiche della glicazione e i suoi rapporti con altri importanti processi cellulari come lo stress ossidativo e l'infiammazione e di esplicitare l'impatto della glicazione sull'organismo, in particolare per quanto riguarda la donna. Sarà trattato il contributo di fattori esogeni, principalmente alimentari e della loro eventuale restrizione, sul pool totale di AGEs e ALEs e saranno approfondite le modificazioni dello stile di vita che possono essere utili per tenere sotto controllo questo processo ed eventuali presidi farmacologici o fitoterapici utili.

{ENG} In recent years there has been a gradual increase in the evidence supporting the significant role of glycation on the development of chronic degenerative disease and unsuccessful aging.

Endogenous and exogenous factors can dramatically improve the feeding of this process which accompanies aging, especially after menopause. The aim of this review is to highlight the characteristics of glycation and its relation with other important cellular processes such as oxidative stress and inflammation, and to explain the impact of glycation on the human body, in particular in regard to women. We will consider the contribution of exogenous factors, mainly food and its possible restriction, on the total pool of AGEs and ALEs. We will explore changes in lifestyle that may be useful to control this process, as well as any principals, pharmacological, or herbal remedies that may be useful.

INTRODUZIONE

La glicazione è un processo cellulare che, insieme allo stress ossidativo, all'infiammazione e alla metilazione, svolge un ruolo primario nell'invecchiamento della donna. Questi quattro processi non sono distinti ma interagiscono continuamente fra loro amplificandosi e determinando come effetto finale una alterazione nell'espressione genica. Ciò che stupisce è che della glicazione se ne parli poco nella comunità scientifica e questo fa sì che l'eco della sua importanza non giunga all'orecchio dei pazienti a rischio. Mentre sono passati quasi 100 anni da quando il ricercatore francese Louis Camille Maillard scoprì la reazione di imbrunimento associata al riscaldamento, alla cottura e alla conservazione dei cibi, la storia della ricerca sugli effetti dei prodotti finali della glicazione avanzata nell'uomo è sorprendentemente breve.

Gli AGEs (Advanced Glycation End Products) conosciuti anche come glicotossine, sono un gruppo di composti altamente ossidanti che hanno un significato patogenetico nel diabete e in molte patologie croniche e la loro concentrazione è maggiore negli individui più anziani [1, 2, 3].

In passato venivano considerati semplicemente come materiali di scarto dell'organismo misconoscendo le reali e complesse azioni che svolgono [1] (Fig.1)

La loro formazione può avvenire per via esogena oppure per

via endogena. Gli AGEs sono generati in vivo come una normale conseguenza del metabolismo, ma la loro formazione è accelerata in condizioni di iperglicemia, iperlipidemia e dall'aumento dello stress ossidativo. Inoltre, sembra che il livello di AGEs possa essere geneticamente determinato, come mostra-

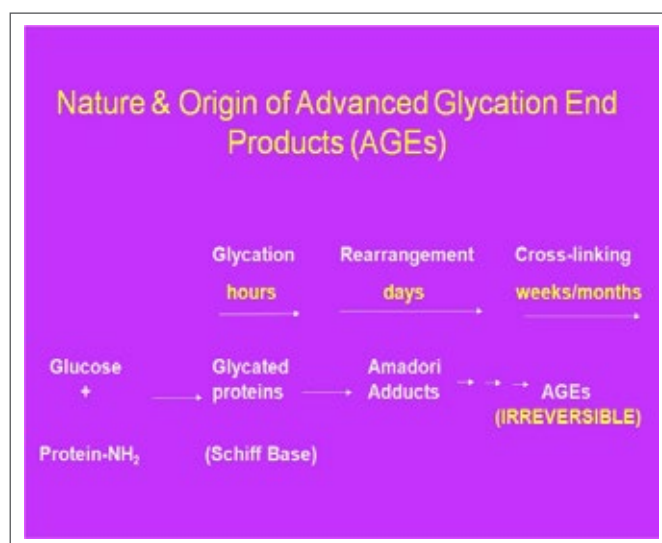


fig.1 - La evoluzione e produzione dei derivati dalla glicazione

to in uno studio di coorte su gemelli monozigoti ed eterozigoti sani [3]. Studi farmacocinetici hanno dimostrato che circa il 10-30 % di AGEs dietetici ingeriti vengono assorbiti a livello intestinale e due terzi di questi rimangono nel corpo e sono incorporati nei tessuti e solo un terzo di questi sono escreti con le urine e le feci [4]. L'effetto finale del pool di AGEs dipende anche dai sistemi di disintossicazione e dalla capacità di escrezione renale. Diversi enzimi (le glioxalasi I e II e la carbonile reductasi, un recettore AGER1) hanno dimostrato di essere parte di un sistema di disintossicazione e contro regolazione contro gli effetti proossidanti della glicazione [5, 6]. Quando gli AGEs si accumulano nei tessuti possono diventare patogenetici per la loro capacità di promuovere l'infiammazione, lo stress ossidativo e l'alterazione della struttura e della funzione delle proteine intracellulari e di superficie [1, 2]. Oltre alla formazione endogena, gli AGEs possono anche derivare da fonti esogene come fumo di sigaretta e soprattutto la dieta.

L'imbrunimento del cibo che avviene durante la cottura con la nota reazione di Maillard ne è un tipico esempio. I risultati di diversi trials condotti su modelli animali e umani dimostrano che la restrizione di AGEs dietetici ha effetti positivi sulle patologie Age-dependent e sulla longevità e, sebbene ciò sia controverso, merita un approfondimento.

DEFINIZIONE E FORMAZIONE DEGLI AGEs

La Glicazione è un processo biochimico che comporta una serie di reazioni non enzimatiche tra proteine, lipidi, DNA e zuccheri riducenti. Queste reazioni sono divise in una fase precoce e in una tardiva: la prima è costituita dalle reazioni che si verificano fino alla formazione dei prodotti di Amadori, mentre la seconda è rappresentata dalle reazioni che, attraverso l'ossidazione, l'idratazione, la condensazione e così via conducono alla formazione di sostanze tossiche note come AGEs e ALEs (prodotti finali di lipo-perossidazione avanzata) che sono un gruppo eterogeneo di composti che hanno molteplici effetti biologici [3-7-9] (Fig. 2)

Le glicotossine sono quindi il risultato di una catena di eventi che possono derivare da più vie:

- » la reazione di Maillard
- » l'ossidazione del glucosio
- » l'ossidazione di lipidi
- » la via dei polioli.

La formazione degli Ages con la reazione di Maillard avviene in tre fasi.

1. Nella prima uno zucchero riducente, come il glucosio, il fruttosio o il galattosio, si lega ad un aminoacido libero (principalmente lisina e arginina) di una proteina, di un lipide o del DNA, attraverso una reazione non enzimatica per formare un composto instabile chiamato base di Schiff.

L'avvio di questa prima fase dipende dalla concentrazione di glucosio, avviene in poche ore ed è reversibile se la concentrazione di glucosio diminuisce.

2. Durante la seconda fase, la base di Schiff subisce un riarrangiamento chimico nell'ambito di un processo che dura qualche giorno fino a formare i prodotti di Amadori (prodotti precoci della glicazione). Questi prodotti sono più stabili rispetto ai primi ma la reazione è ancora reversibile. Fra i prodotti di Amadori

l'emoglobina glicata è il più conosciuto ed utilizzato nella pratica clinica.

3. Nell'ultima fase vi è un accumulo di prodotti di Amadori che subiscono riarrangiamenti chimici complessi (ossidazioni, riduzioni e idratazioni) formando, nel corso di settimane o mesi, prodotti finali chiamati AGEs. Questo processo è irreversibile. Gli AGEs sono molto stabili, si accumulano all'interno e all'esterno delle cellule interferendo con le loro funzioni. Questi prodotti sono brunastri e alcuni di loro hanno proprietà fluorescenti [1,2].

Esistono oltre alla reazione di Maillard altri percorsi per la formazione di Ages. I principali sono:

- » L'autossidazione del glucosio
- » L'ossidazione dei lipidi in derivati di carbonilici in seguito ad un aumento dello stress ossidativo [3]. Questi derivati dicarbonilici sono noti come α -oxaldeidi e possono interagire con monoacidi per formare AGEs. I più noti sono il gliossale, il metilgliossale (MG) e 3 deossigliucosone.
- » La via dei polioli, in cui il glucosio viene convertito a sorbitolo dall'enzima aldoso reductasi e poi a fruttosio dall'azione della sorbitolo deidrogenasi. I metaboliti del fruttosio poi (come il fruttosio 3 fosfato), vengono convertiti ad α -oxaldeidi e interagiscono con monoacidi per formare AGEs [8].

Alla luce di queste diverse vie di origine non è sorprendente che gli AGEs siano diversi nella loro struttura chimica (Fig.3).

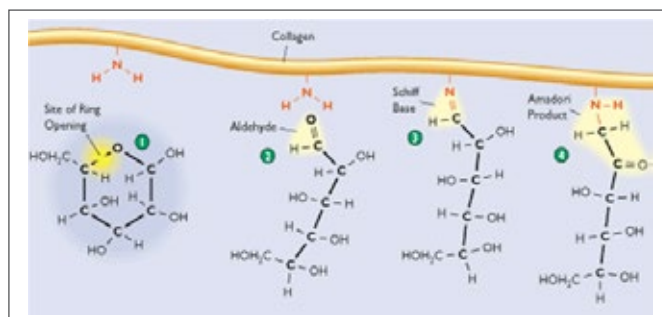


Fig. 2 - La formazione biosintetica dei prodotti della glicazione tra cui quelli di Amadori.

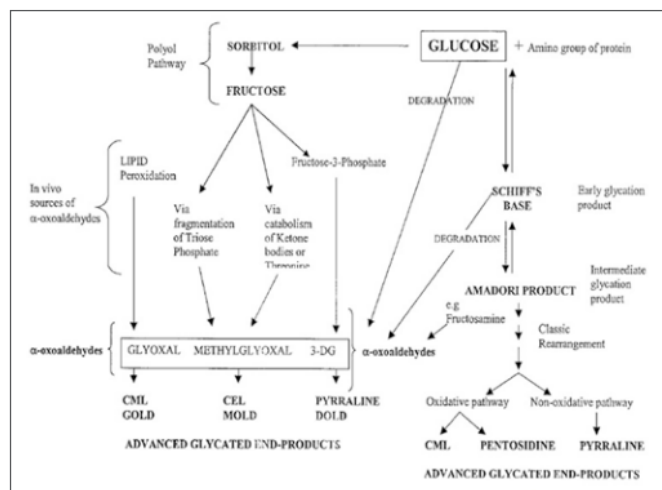


Fig. 3 - La formazione degli AGEs (da ref. 1)

Tra gli AGEs più studiati vi sono la carbossimetil-lisina (CML), la pentosidina e la pirralina che, insieme al metilgliosale, sono anche fra come biomarcatori più utilizzati per la formazione di AGEs in vivo [1,3,8,9]. In particolare la CML è un marker particolarmente utile per lo studio degli AGEs in quanto può derivare dalla la glicazione del glucosio e del fruttosio o dalla perossidazione lipidica, rendendo possibile confrontare le varie fonti di AGEs.

Gli effetti biologici degli AGEs vengono esercitati attraverso due meccanismi:

1. uno indipendente dal recettore (danni diretti alla struttura delle proteine di membrana o intracellulari e al metabolismo della matrice extracellulare)
2. uno mediato da un recettore che riconosce gli AGEs come ligandi e che viene chiamato RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproduct)

L'interazione fra AGEs e il recettore (RAGE) attiva il fattore nucleare NF- κ B (Fig. 4), potendo innescare stress ossidativo, trombogenesi, insulino resistenza, infiammazione vascolare e angiogenesi patologica e contribuendo in tal modo a molte delle complicanze a lungo termine del diabete [10]. L'interazione degli AGEs con il recettore RAGE fa scattare l'attivazione della proteina mitogeno attivata chinasi (MAPKS) e della fosfatidilinositolo 3 chinasi (PI3-K) con percorsi che porteranno alla attivazione del fattore di trascrizione nucleare NF- κ B. Dopo l'attivazione, l'NF- κ B trasloca nel nucleo dove attiva la trascrizione dei geni per citochine, fattori di crescita e molecole come il TNF alfa, l'interleuchina 6, l'IL1 Beta, l'MPC 1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) ben noti promotori dell'infiammazione, nonché la VCAM1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1). Studi sull'attivazione dei RAGE hanno dimostrato che il segnale AGE-RAGE promuove una up regulation trascrizionale del gene RAGE attivando NF- κ B. Per contro, studi sull'attivazione dei RAGE hanno dimostrato come NF- κ B aumenta l'espressione dei RAGE, creando un ciclo di feedback positivo che aumenta la produzione di promotori dell'infiammazione [3,10]. Anche TNFalfa ed estrogeni migliorano la trascrizione genica del RAGE attivan-

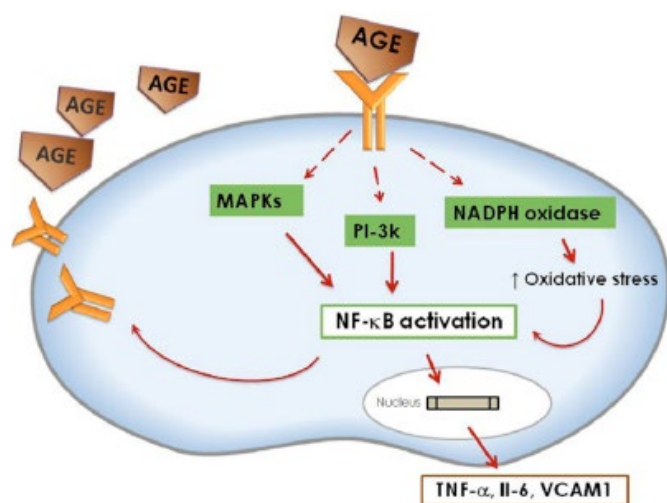


Fig. 4 - L'attivazione delle sintesi di TNF e quindi dei sistemi della infiammazione a seguito dell'azione degli AGE

do rispettivamente NF- κ B e il fattore di trascrizione Sp1[11]. Inoltre anche la disfunzione mitocondriale notoriamente gioca un ruolo in queste risposte pro-infiammatorie in cui è presente un eccesso di produzione di ROS. Il recettore per gli AGEs è stato trovato espresso in un'ampia varietà di cellule e tessuti, comprese le cellule epiteliali alveolari del polmone, le cellule vascolari e cellule immunitarie. In condizioni fisiologiche, l'espressione dei RAGE è generalmente bassa negli organi e tessuti ma aumenta in lesioni patologiche quali le placche ateromatose dove gli AGEs si accumulano. Nelle cellule endoteliali vascolari, l'attivazione dei RAGE causato dagli AGEs è in grado di indurre l'espressione del gene di fattore di VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) e del VCAM-1, con conseguente aumento, rispettivamente, della permeabilità vascolare, dell'angiogenesi ed dell'infiammazione localizzata [2,10]. Sulla base di quanto detto alcuni ricercatori ritengono che la soppressione dell'azione RAGE può essere utile per prevenire o almeno rallentare l'invecchiamento e lo sviluppo di varie malattie age-dependent.

NON SOLO GLUCOSIO

Oltre alla più nota glicazione in cui è coinvolto il glucosio come zucchero riducente non bisogna dimenticare, per la sua rilevanza biologica e clinica, quella promossa dal fruttosio e dal galattosio nonché quella in cui in vitro si sono utilizzati come agenti glicanti come l'acido sialico, il mannosio, il glucosio-6-fosfato, la gliceraldeide e il fucosio [9]. In particolare, la glicazione dal fruttosio (fructation) non ha stato ancora ottenuto l'attenzione della ricerca che meriterebbe, anche se è stata citata in studi comparativi tra vari zuccheri. Era già noto nel 1980 che il glucosio non era l'unico zucchero capace di combinarsi con le proteine ma non era chiaro se il fruttosio potesse reagire come il glucosio in vivo. Ciò non solo è stato confermato da studi recenti ma si è anche osservato che la produzione di fluorescenza legata reazione promossa dal fruttosio è di circa 10 volte superiore a quello del glucosio mentre per la CML, la reattività del fruttosio potrebbe essere addirittura superiore (fino a 17 volte) [11,12]. Dal punto di vista cinetico la glicazione del fruttosio potrebbe differire dalla glicazione del glucosio prevalentemente per il secondo step, più veloce, il che spiegherebbe la maggiore generazione di fluorescenza. Quindi non solo si formano più AGEs dal fruttosio rispetto al glucosio, ma si formano anche più velocemente.

La struttura chimica più lineare del fruttosio contribuirebbe a queste differenze. Inoltre, il fruttosio come agente glicante si accumula in organi dove la via del sorbitolo è attiva come il cristallino dell'occhio, i nervi periferici, i vasi sanguigni e i globuli rossi. Questa via metabolica media la conversione del glucosio in fruttosio con la formazione di sorbitolo come intermedio. In condizioni dell'aumento dei livelli di glucosio, come nel diabete, il livello di fruttosio nel cristallino potrebbe salire di 23 volte e diventare due volte più concentrato del glucosio stesso. Nella maggior parte degli organi cui la via del sorbitolo è attiva, la concentrazione del fruttosio ha lo stesso ordine di grandezza del glucosio, rendendo in vivo la glicazione dal fruttosio un evento altamente probabile. Questo punto di vista è anche rafforzato dalla constatazione che il tasso di formazione di base di Schiff fra gruppi amminici dell'emoglobina e fruttosio è 7,5 volte più in alto rispetto a quelli fra glucosio ed emoglobina

[13]. Tuttavia i dati della letteratura non sono univoci. Alcuni studi mostrano come in virtù del suo basso indice glicemico il fruttosio possa migliorare la risposta insulinica quando venga consumato a basso dosaggio (<50 g die], anche se dosi elevate di fruttosio possono peggiorare la sensibilità all'insulina [9]. Non bisogna dimenticare poi come il fruttosio è metabolizzato a livello epatico attraverso una via che favorisce la lipogenesi e non stimola la sensazione di sazietà come avviene normalmente col glucosio e quindi tutto ciò potrebbe favorire l'over-eating e l'incremento ponderale. Tutto ciò acquista ulteriore valenza clinica se si tiene conto di quanto pubblicato JAMA nel luglio del 2013 quando è stato sottolineato come il fruttosio rappresenti negli USA circa il 40 % degli zuccheri introdotti con le bevande o con i cibi [14].

Implicazioni per la salute

L'accumulo di AGEs si osserva nelle persone sane che invecchiano, in cui è tanto più elevato quanto più elevata è la concentrazione del glucosio e in numerose condizioni patologiche. All'accumulo di AGEs nei tessuti è stato attribuito il declino funzionale d'organo che si manifesta con il danno micro e macrovascolare nel diabete, ma anche con quello associato all'aterosclerosi, alla malattia di Alzheimer e alla demenza su base vascolare, alle fasi terminali della malattia renale, all'artrite reumatoide, alla sarcopenia e alla perdita di densità ossea, alla cataratta e ad altre malattie degenerative dell'occhio, al Parkinson e ad altre diverse malattie croniche [1,9]. Recenti studi attribuiscono agli AGEs un ruolo patogenetico anche nelle allergie alimentari per le modifiche epitopiche alle proteine che possono verificarsi [15].

DIABETE

L'iperglicemia aumenta il processo di glicazione e ciò è particolarmente evidente nei tessuti insulino-indipendenti come i globuli rossi, le cellule del tessuto nervoso periferico, le cellule endoteliali, le cellule oculari e quelle renali [1, 15]. L'emoglobina glicata è il prodotto di glicazione precoce più ampiamente conosciuto ed anche più utilizzato in clinica come indicatore di livelli elevati di glicemia protratti nel tempo. Le glicotossine sono particolarmente dannose per le persone con diabete in cui ai pericoli della glicazione endogena si possono sommare le conseguenze della glicazione da agenti esogeni. Tutto ciò può favorire la retinopatia (le glicotossine accumulano nei vasi sanguigni della retina), la neuropatia (si accumulano nei nervi periferici), l'insufficienza renale, le malattie cardiache, vascolari e il ritardo dalla guarigione delle ferite che presumibilmente si verifica per le modificazioni vascolari, neurologiche o metaboliche che la glicazione comporta. È stato evidenziato che l'assunzione di AGEs con la dieta in persone con diabete di tipo 1 e 2 promuove la formazione di mediatori pro-infiammatori. In uno studio condotto su pazienti con diabete mellito tipo 2 si è osservato che diminuendo l'assunzione di AGEs con la dieta per sei settimane si è contribuito alla diminuzione del pool di AGEs circolanti e dei marcatori infiammatori [16]. Tra l'altro, l'associazione trovata tra CML e l'HOMA Index (un indice di insulino-resistenza) di soggetti normali potrebbe essere legato a processi metabolici, che possono precedere l'insulino-resistenza, il diabete mellito o la disfunzione vascolare a qualsiasi età. In uno studio di inter-

vento pubblicato nel 2013 sono state indagate settantaquattro donne in sovrappeso a cui è stato fatto seguire un regime dietetico ad alto o basso contenuto di AGEs per 4 settimane [16]. Le concentrazioni AGEs alimentari e nelle vie urinarie sono state misurate con la spettrometria di massa. Le donne che hanno seguito la dieta con un basso contenuto di AGEs hanno registrato una diminuzione degli AGEs urinari, delle concentrazioni di insulina a digiuno e dell'HOMA Index. Secondo alcuni autori una possibile strategia per ridurre i danni da glicazione sarebbe quella di mantenere i livelli di glucosio nel sangue entro un range considerato sano (inferiore a 100 mg / dL pre-prandiale o dopo un digiuno). Secondo ricerche approfondite in quest'area vengono considerati ottimali per la prevenzione della malattia e favorire la longevità valori di glicemia a digiuno fra 70 a 85 mg / dL [18].

MALATTIE CARDIOVASCOLARI

L'accumulo in vivo di AGEs nel tempo contribuisce ai cambiamenti nella struttura e nella funzione cardiovascolare e si manifesta con un irrigidimento delle arterie, con anomalie nel rilasciamento del miocardio e favorendo la disfunzione endoteliale e la formazione della placca aterosclerotica. Diversi autori hanno descritto alcuni dei meccanismi responsabili di questi cambiamenti. In uno studio istologico su 27 campioni di aorte post mortem di persone con diabete versus controlli e ha trovato una correlazione fra accumulo di AGEs e rigidità aortica [3]. Alcuni autori ritengono che il metilglucosale possa essere un fattore di rischio indipendente per aumentato spessore dell'intima (IMT/Intima Media Thickness) e ipertensione nell'arco di cinque anni [20]. Gli AGEs sono stati trovati nelle placche aterosclerotiche e possono contribuire allo sviluppo di aterosclerosi attivando la trascrizione del fattore nucleare (NF-κB) attraverso il legame con il recettore RAGE, con l'attivazione di citochine pro-infiammatorie e l'induzione dell'espressione cellulare di molecole di adesione, attraverso la glicosidazione delle lipoproteine e con l'aumento della formazione delle cellule schiumose. Un altro meccanismo attraverso il quale gli AGEs esercitano danni al sistema cardiovascolare è la riduzione dell'uptake delle lipoproteine a bassa densità LDL da parte dei recettori cellulari. Questo avviene per effetto della glicazione della particella LDL sulla apolipoproteina B e sulle componenti fosfolipidiche delle LDL. Le LDL glicate sono più suscettibili ai legami col collagene sulle arterie rispetto alle LDL non glicate e si accumulano [21]. L'assorbimento da parte dei macrofagi di queste LDL modificate porta alla formazione delle cellule schiumose e allo sviluppo dell'ateroma. Anche il decremento del nitrile ossido, un vasodilatatore, è un meccanismo attraverso il quale gli AGEs danneggiano il sistema cardiovascolare da momento che questo contrasta nell'endotelio alcuni dei meccanismi favorevoli all'aterosclerosi. Alcuni autori hanno proposto che gli AGEs riducono l'emivita nell'endotelio della Nitric Ossido sintetasi [3].

MALATTIE CVD E DONNA

Alcuni studi supportano il ruolo dell'aumento degli androgeni, durante e dopo la menopausa, come fattore di rischio per eventi cardiovascolari nelle donne: a ciò si associa spesso un aumento degli AGEs. Uno studio condotto su 106 donne in post menopausa ha trovato correlazioni signifi-

ficative tra il livello di testosterone, gli indici degli androgeni liberi ed gli AGEs dopo l'aggiustamento per l'età, il BMI, la glicemia a digiuno e gli indici di resistenza all'insulina [21]. E' stato anche ipotizzato che la Carbossimetil-Lisina (CML) potrebbe servire come predittore di mortalità cardiovascolare nelle donne. Semba et al. hanno studiato un gruppo di 559 donne, di età pari o superiore a 65 anni, per 4 anni e mezzo nell'ambito del Women's Health and Aging Study (WHAS). Durante questo periodo il 22% della popolazione è deceduto ed è stato evidenziato come le donne nel più alto quartile di CML presentassero il rischio più elevato di morte per malattie cardiovascolari [20]. In un altro importante trial sono stati misurati livelli sierici di AGEs con un test immunoenzimatico in 1141 soggetti non diabetici (535 uomini e 606 donne), di età compresa tra i 45 ei 64 anni, di nazionalità Finlandese arruolati fra il 1982 e il 1984 [21]. Dopo circa 18 anni di follow-up sono state registrate le mortalità per tutte le cause, le mortalità per malattie cardiovascolari (CVD) e quelle coronariche (CHD). Il modello di regressione multivariata di Cox ha mostrato una significativa associazione fra gli AGEs nel siero e la mortalità per tutte le cause ($P=0.012$), per CVD ($P=0.018$) e per CHD ($P=0.008$), nelle donne ma non negli uomini (Fig.5). E' risultato quindi che gli AGEs nel siero a digiuno erano un fattore di rischio indipendente nelle donne per tutte le cause di morte, per CVD e per CHD. Gli elevati alti livelli di AGEs erano predittori di mortalità anche dopo aggiustamento per hs-CRP (Proteina C ad elevata sensibilità), indicando che AGEs probabilmente aumentano la mortalità, almeno in parte, indipendentemente dall'inflammation della parete vascolare. E' pertanto possibile che gli AGEs rappresentino un ulteriore rischio per le malattie cardiovascolari anche in individui che usualmente vengono considerati a basso rischio: rispetto a gli uomini, le donne in questo studio avevano una frequenza più bassa di altri noti fattori di rischio come il fumo, il rapporto colesterolo totale / colesterolo HDL, e avevano un tasso di assunzione di alcol più basso. L'importanza di queste scoperte deriva dal fatto che risuonano all'unisono con le più recenti

acquisizioni della medicina di genere che hanno evidenziato come il profilo di rischio cardiovascolare della donna sia differente da quello più conosciuto dell'uomo con diverse caratteristiche anatomiche, fisiopatologiche, cliniche e diagnostiche che sottendono i loro quadri.

È SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO noto come le donne con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) presentino una serie di fattori di rischio cardiovascolare e siano considerate ad aumentato rischio di aterosclerosi [24,25].

In un recente studio sono stati indagati i livelli sierici di AGEs in 29 giovani donne con PCOS, nonché l'espressione del loro recettore (RAGE), nei monociti circolanti e confrontato con quelli di 22 donne di controllo sane [24]. Le donne con PCOS hanno mostrato livelli più alti di AGEs versus i controlli ed è stata osservata una maggiore espressione di RAGE nei monociti. Una correlazione positiva è stata osservata tra le proteine AGEs e i livelli di testosterone, l'indice di androgeni liberi, il rapporto vita-fianchi, l'insulina, l'HOMA Index e i RAGEs. Una correlazione negativa è stata osservata tra le proteine AGEs e rapporto glucosio / insulina. Questi dati dimostrano chiaramente che le donne con PCOS senza iperglicemia manifestano elevati livelli di AGEs e di espressione di RAGE rispetto ai controlli, con tutte le implicazioni sul rischio cardiovascolare che ne conseguono.

GLICAZIONE E PELLE

Considerato che il collagene è la proteina più rappresentata nell'organismo non sorprende che l'accumulo di AGEs possa provocare effetti dannosi sulla pelle (Fig. 6). Nei soggetti sani la glicazione della cute ha mostrato di correlare con l'età cronologica. La comparsa del collagene glicato si osserva intorno ai 20 anni e si accumula con tasso annuo del 3.7 % raggiungendo il 30 – 50 % a 80 anni [26]. Nella pelle, l'espressione dei RAGEs è stata osservata sia sull'epidermide che sul derma ed aumenta con l'esposizione al sole. I cherati-

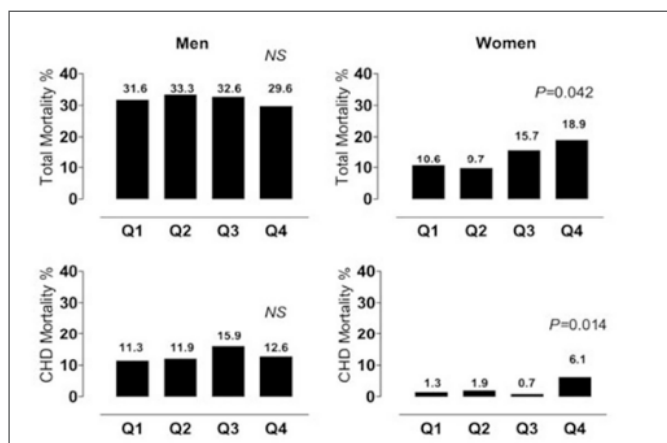
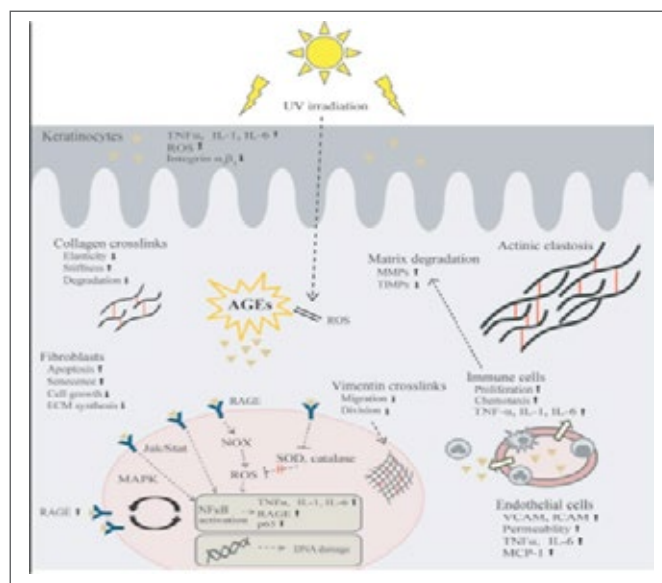


Fig. 5 - Percentuali di morte (in alto) e di morte per malattia cardiovascolare (CHD) negli uomini (in basso a sinistra, n=535) e nelle donne (in basso a destra, n= 606). Q1 fino a Q4 rappresentano i quartili delle età. La probabilità di rischio di morte aumenta significativamente nelle donne col progredire dell'età mentre rimane stabile in tutte le fasce di età negli uomini.



6 - Anche la pelle subisce specifici effetti negativi da parte degli AGEs.

nociti, i fibroblasti, le cellule dendritiche e in misura minore le cellule endoteliali e i linfociti esprimono RAGEs. La matrice extracellulare viene considerata come uno dei principali target della glicazione cutanea. Nella pelle il collagene non costituisce solo un supporto meccanico per cellule e tessuti, ma rappresenta un componente attivo in grado di interagire con le cellule e di incidere sulle varie funzioni cellulari come la migrazione, la differenziazione e la proliferazione cellulare. I legami crociati intermolecolari delle fibre di collagene cambiano le sue proprietà biomeccaniche determinando rigidità e una flessibilità ridotta, aumentando così la sua suscettibilità agli stimoli meccanici. Il collagene modificato si oppone al rimodellamento delle metalloproteasi, inibendo così la sua rimozione e la sostituzione con quello nuovo. La presenza di AGEs e RACEs sulla cute influenza quindi la formazione della matrice extracellulare e lo skin aging, con perdita di elasticità e formazione di rughe.

MALATTIA RENALE

Oltre che dall'intake alimentare la concentrazione di AGEs sembra essere influenzata dalla capacità del corpo eliminarli. Gli individui con insufficienza renale dimostrano ridotta capacità di escrezione di AGEs alimentari e gli AGEs nel plasma correlano inversamente con la funzione renale. Un interessante trial condotto su uomini e donne con età media di 64 anni non diabetici nell'ambito del famoso studio InChianti ha dimostrato che i livelli elevati di AGEs circolanti erano un predittore indipendente della funzionalità renale [20]. I risultati dello studio hanno dimostrato una elevata concentrazione plasmatica di CML associati con la malattia renale cronica e la velocità di filtrazione glomerulare stimata, dopo tre e sei anni di follow up. In un altro studio condotto su 548 donne nel 51,6% delle donne è stata riscontrata una correlazione fra la ridotta la velocità di filtrazione glomerulare e un aumento dei livelli sierici di CML e RAGEs [27]. I pazienti con malattia renale cronica e insufficienza renale presentano aumentati livelli ematici di composti carbonilici (gliosale, metilgliosale e 3 deossiglucosone) e pentosidina. Poiché i livelli di questi composti diventano elevati nella fase avanzata della malattia renale cronica, lo "stress carbonilico" e la diminuita clearance dei composti carbonilici sono sospettati essere coinvolti nella sua patogenesi. Tuttavia, i livelli ematici di glicotossine sono aumentate in questi pazienti anche a causa della loro clearance ridotta, indicando un altro potenziale meccanismo produzione di composti carbonilici. In sintesi esiste un circolo vizioso per cui l'accumulo di AGEs ed ALEs peggiora la funzionalità renale e al tempo stesso una funzionalità renale alterata ostacola l'escrezione di glicotossine, favorendo il loro accumulo e i danni da loro indotti. La protezione delle funzione renale è quindi un importante obiettivo della ricerca anti-invecchiamento.

MALATTIA DI ALZHEIMER

Anche se una eziologia definitiva per la malattia di Alzheimer non è chiarita definitivamente è accettato che lo stress ossidativo e l'infiammazione siano fattori di rischio primari. Sia l'invecchiamento che la presenza degli AGEs si pensa possano essere fattori di rischio

per questa malattia attraverso il loro ruolo giocato sulle azioni infiammatorie, pro ossidanti e chimiche precedentemente descritte. Per esempio, alcuni autori [28] hanno addirittura dimostrato un aumento degli AGEs nella malattia di Alzheimer e nella demenza vascolare rispetto ai controlli. Anche il confronto fra l'espressione del contenuto di AGEs e RACEs nel tessuto cerebrale dei malati di Alzheimer versus controlli ha mostrato livelli più alti nei primi. Inoltre, vi è evidenza che i RACE in certe situazioni mediano il trasporto attraverso il circolo sanguigno di peptidi amiloidi. Studi recenti [29] mostrano come i recettori per gli AGEs (RACE) siano un potenziale marcatore biologico di declino cognitivo ed esistano correlazioni tra i RAGE nel siero, la funzione cognitiva e il metabolismo cerebrale: i livelli di RACE nel siero erano correlati negativamente con MMSE (Mini Mental State Examination) e MoCA (Montreal Cognitive Assessment). Come la Proteina C, i RAGE sono ritenuti in grado di insidiare la cognizione attraverso una via infiammatoria-immunitaria e possono causare un deterioramento cognitivo attraverso effetti altamente localizzati nei neurocircuiti. E' stata evidenziata una sovra-espressione di 2,5 volte di RAGE nel lobo frontale e che i RACE, la cui espressione è aumentata nell'ippocampo, si legano alla sostanza amiloide nel cervello dei pazienti con Alzheimer. I recettori RAGE mediano l'adesione di sostanza AB amiloide alla microglia, stimolando la sua attivazione e il rilascio di NO, TNF- α , TGF- β , e altri fattori citotossici [3]. Alla luce di questi risultati, gli autori ritengono che i RAGE alterino la cognizione attraverso pathways immunitari che sono in grado di alterare la funzione, anche in assenza di un danneggiamento dell'integrità neuronale. Avrebbero quindi identificato un possibile metodo non invasivo per rilevare la neuro-infiammazione che porta alla disfunzione cognitiva.

MALATTIE OCULARI

Un certo numero di malattie oculari sono strettamente correlate alla formazione di AGEs: basti pensare alle complicanze diabetiche come la retinopatia, la cheratopatia ma anche alle alterazioni oculari legate all'età come la cataratta, la degenerazione sferoide e la degenerazione maculare età-correlata [7]. Analisi di immunoistochimica hanno dimostrato che i RAGE si localizzano in zone come l'epitelio pigmentato retinico e che l'espressione dei RACEs aumenta con l'applicazione dei RACEs sul suo epitelio [8, 10].

GLI AGEs NEGLI ANZIANI

Dal momento che i livelli sierici di AGEs sono dipendenti dalla produzione endogena, dall'assunzione esogena e dalla clearance renale ed enzimatiche non sorprende come nell'anziano questo steady-state possa essere alterato. Studi sperimentali mostrano che nell'anziano, anche riducendo gli AGEs nella dieta, i livelli complessivi di AGEs aumentano [30]. Nella donna è stato dimostrato che gli AGEs e i RAGEs sono espressi nella granulosa delle cellule della teca e nelle cellule del corpo luteo, sono correlate con l'età cronologica della donna e possono giocare un ruolo nel declino della funzione ovarica durante l'invecchiamento [31].

SARCOPENIA

Come noto la sarcopenia, con la perdita di massa muscolare e di forza che l'accompagna, è uno dei fattori che incide di più sulla fragilità dell'anziano [3]. La patogenesi della sarcopenia è multifattoriale e può includere cambiamenti nell'equilibrio sincronologico ormonale, l'aumento dello stress ossidativo, l'infiammazione, i cambiamenti nella vascolarizzazione e l'inattività fisica. Anche gli AGEs possono contribuire a questa condizione, aumentando lo stress ossidativo e l'infiammazione [32]. Alcuni studi hanno mostrato una relazione tra AGEs e funzione muscolare nella popolazione più anziana. In trial in cui sono state reclutate 559 donne con più di 65 anni disabili si è osservato che le donne con le concentrazioni più elevate di CML hanno mostrato una forza di presa inferiore rispetto alle donne con bassi livelli di CML [33]. Anche se questi studi presentano risultati interessanti non sono conclusivi di una relazione casuale tra AGEs e sarcopenia.

OSTEOPOROSI

La ricerca suggerisce che i prodotti finali della glicazione avanzata, sono implicati nella perdita di tessuto osseo [34]. Livelli elevati di AGEs avrebbero comportato un minor numero di osteoblasti nell'osso in formazione. E' stato quindi suggerito che limitando la formazione di AGEs si può rallentare il processo osteoporotico.

VITAMINA D

Un recente studio condotto su donne con PCOS [35], deficienti di Vitamina D, ha mostrato come la supplementazione con Vitamina D3 potrebbe esercitare una azione protettiva verso le azioni pro infiammatorie degli AGEs aumentando i suoi recettori di superficie (sRAGE).

RUOLO DELLA RESTRIZIONE DEGLI AGEs DIETETICI SULLA LONGEVITÀ

È noto come la restrizione calorica (CR) sia il modello sperimentale considerato gold standard per lo studio della longevità. Per verificare la correlazione fra CR, che dovrebbe di per sé diminuire gli AGEs e la glicazione, gli studiosi [36] hanno studiato tre gruppi di topi sottoposti a una delle seguenti diete: CR [1]; dieta bilanciata [2]; CR con alto contenuto di AGEs [3]. Come atteso, è stato riportato un aumento della longevità nei topi in CR rispetto a quelli a dieta bilanciata o a quelli con CR e alto livello di AGEs. Lo studio ha rilevato un aumento significativo dello stress ossidativo e una accelerazione delle malattie cardiovascolari e renali nella dieta nei topi in CR con elevati livelli

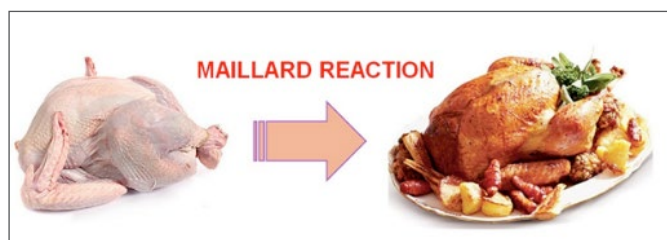


Fig. 7 - La reazione di Maillard.

di AGEs rispetto a quelli semplicemente in restrizione calorica. Tuttavia nulla è assoluto. In letteratura sono descritti anche gli effetti avversi di diete con ridotti AGEs [9]. Alcuni AGEs, infatti, possiedono attività antiossidante, e quindi la loro riduzione nella dieta potrebbe essere deleterio a lungo termine.

FONTI ESOGENE DI AGEs

Oltre alla produzione endogena, gli AGEs si possono trovare anche nelle sigarette e negli alimenti.

Fumo di Sigaretta

Si ritiene che la polimerizzazione delle foglie di tabacco sia una sorgente per composti che possono facilmente aumentare gli AGEs in vivo [37]. Le glicotossine derivate dalle sigarette vengono inalate negli alveoli e poi sono trasportate al sangue o alle cellule polmonari in cui possono interagire con gli altri prodotti della glicazione e contribuire alla formazione di AGEs.

AGEs dietetici

La quota maggiore di AGEs esogeni è quella che deriva dalla dieta. Il loro contenuto dipende dalla composizione dei nutrienti e dal modo in cui il cibo viene cucinato [1,3,9,18,38,39]. Gli AGEs sono naturalmente presenti negli alimenti di origine animale crudi e possono formarsi con la cottura di numerosi cibi. E' ben noto come da sempre il calore sia stato usato per il trattamento degli alimenti al fine di migliorarne la sicurezza, la biodisponibilità, il colore e il gusto: sfortunatamente le glicotossine possono essere un sottoprodotto di questo processo di riscaldamento. Il trattamento termico di alcuni alimenti determina la promozione della reazione di Maillard, che è stata studiata ed utilizzata moltissimo nell'industria alimentare: basti pensare a ciò che avviene con la produzione di caramello, con la torrefazione e la cottura del pane. La pellicola che circonda il pollo allo spiedo è la prova visiva della reazione di Maillard: la rigidità che ne deriva è un'una rappresentazione paradigmatica di quanto può investire i tessuti che tendono a modificarsi e ad irrigidirsi per effetto delle glicazione, con le conseguenze sopra descritte (Fig. 7). La Carbossi-metil-lisina (CML) è uno dei marcatori di AGEs ed ALEs in vivo più descritti in letteratura [3,7,9] e fu uno dei primi ad essere caratterizzato negli alimenti. D'altro canto, numerosi studi, principalmente condotti con la CML e il metilgliossale (MG), hanno dimostrato che l'assunzione di AGEs con la dieta modifica i livelli circolanti di AGEs nell'uomo e negli animali, con o senza diabete o malattia renale e rappresentano una quota significativa del pool totale di AGEs stessi. Gli studi hanno individuato una correlazione significativa tra gli AGEs ingeriti e i loro livelli plasmatici con una diminuzione di tali livelli dopo la loro restrizione dietetica [40]. Oltre agli AGEs endogeni, quelli derivanti dalla dieta, hanno dimostrato di agire come ligandi dei RAGE ed attivare importanti vie di trasduzione del segnale in vitro [1,7].

Al momento non esistono database che descrivono in modo univoco, chiaro e condiviso il contenuto di AGEs negli alimenti per la difficoltà di studiare tutti gli alimenti preparati con tutte le possibili modalità di cottura e per la mancanza

di uniformità nei metodi di misura. In letteratura usualmente quando si parla degli AGEs contenuti nei cibi ci si riferisce ad un database iniziale comprendente 239 alimenti formulato nel 2004 di di Golberg e coll [38], e ad uno prodotto da Ubarri et al. stilato nel 2010 [39]. In quest'ultima classificazione (in cui si sono studiati 549 alimenti scelti sulla base del loro consumo nella popolazione di New York sottoposti a varie modalità di cottura), i campioni alimentari sono stati omogeneizzati e testati per il contenuto di AGEs con test immuno-enzimatico su un anticorpo monoclonale anti-CML. Il contenuto di AGEs ogni alimento è derivato dal valore medio di almeno tre misurazioni per campione ed espresso come AGE kilounits/100 g di cibo. Analizzando i principali macronutrienti è stato osservato che i cibi contenenti grassi o proteine animali contengono da 12 a 30 volte maggiori quantità di dAGEs (AGEs dietetici) rispetto agli idrati di carbonio. I più alti livelli AGEs sono stati osservati nel settore delle carni e dei formaggi seguiti dal pollame, dalla carne di maiale, dal pesce e dalle uova. Da segnalare che il ferro contenuto nella carne favorisce la formazione di AGEs e ALEs durante i processi di preparazione e cottura degli alimenti e potrebbe essere correlato all'insulino-resistenza legata al consumo di carne rossa [41]. E' stato anche osservato che la nuova formazione di AGEs nella carne cotta viene inibita dopo l'esposizione a soluzioni acide (marinate) di succo di limone e aceto. Inaspettatamente è stato dimostrato come le persone che mangiano carne hanno livelli di AGEs circolanti più bassi rispetto vegetariani [42]. Una possibile spiegazione deriva dal possibile maggior contributo degli AGEs endogeni sul pool totale e dal maggiore consumo di frutta e quindi dagli effetti glicanti del fruttosio.

I formaggi grassi e stagionati hanno evidenziato un contenuto di dAGEs maggiore rispetto ai formaggi magri. D'altro canto, la frutta fresca, la verdura, i cereali integrali, la frutta a guscio e altri cibi non trasformati e alimenti non raffinati presentano bassi livelli di glicotossine, probabilmente per il contenuto di acqua spesso maggiore o per l'elevato livello di antiossidanti e vitamine presenti in questi alimenti. E' bene rimarcare che non è importante solo quello che si mangia ma anche come viene cucinato. Le glicotossine si formano in gran parte con la cottura del cibo e in generale la biodisponibilità e la ricaduta sulle funzioni organiche delle differenti modalità di cottura e preparazione dei cibi e delle loro associazioni non è irrilevante. Per la glicazione i fattori chiave che agiscono sulla formazione di glicotossine sono la temperatura e l'umidità. Gli alimenti cotti ad alte temperatura, come avviene con la cottura alla griglia, arrosto, alla brace e con la frittura presentano un aumento delle glicotossine mentre la preparazione di alimenti a temperature inferiori a 250 ° F (121°C) evita la loro formazione [19]. Se è vero che una totale esclusione di tali metodi di cottura oltre ad essere poco praticabile non sembra opportuna, dal momento che non sarebbe in grado di apportare tutti i nutrienti nella loro forma più biodisponibile e di stimolare tutte le funzioni organiche dell'organismo, è anche vero che questi metodi devono essere usati con parsimonia, non quotidianamente e impiegando contestualmente combinazioni alimentari che facilitano la detossificazione epatica e il drenaggio renale.

Per quanto riguarda l'umidità, il calore secco favorisce la sintesi di glicotossine mentre quello umido sarebbe protettivo, dal momento che l'acqua o altri liquidi, come il brodo o il vino,

sfavoriscono il legame non enzimatico fra gli zuccheri e le proteine (fibre di collagene ed elastina) per formare le glicotossine. Quindi i metodi di cottura più raccomandati per limitare la formazione di AGEs comprendono la cottura al vapore, quella brasata, quella stufata o quella cosiddetta lenta (in USA si chiama slow cooker), che tuttavia come specificato non possono essere quelli esclusivi. E' interessante notare che, gli alimenti di origine animale, anche crudi, quali come i formaggi possono contenere grandi quantità di dAGEs perché probabilmente con i processi di pastorizzazione o di invecchiamento le reazioni di glicazione-ossidazione continuano a verificarsi nel tempo anche a temperatura ambiente, sebbene più lentamente. Il più alto livello AGEs per grammo di carboidrati è stato trovato negli alimenti trasformati col calore secco come crackers, biscotti, patatine, etc. sia per l'aggiunta di ingredienti contenenti acidi grassi che per effetto della temperatura. Sebbene i livelli di AGEs in questi tipi di snack siano inferiori a quelli presenti nelle carni possono tuttavia rappresentare un importante pericolo per la salute per tutte quelle persone che consumano più snack durante il giorno o comunque lo fanno quotidianamente. E' scontato come i cibi che vengono proposti usualmente nei fast food siano ricchi di glicotossine e pertanto non raccomandabili. In individui con una alterazione del metabolismo glicidico e magari con deficitaria detossificazione con elevata tendenza alla glicazione endogena l'assunzione di un elevato carico di glicotossine per via esogena con l'alimentazione getta ulteriore benzina sul fuoco. Un moderno ed innovativo piano nutrizionale non può allora prescindere dal considerare l'impatto negativo della glicazione sull'accelerazione dell'aging e offre una nuova spiegazione per gli effetti negativi sulla salute associati alla dieta occidentale che va oltre la semplice questione dell'overnutrition.

STUDI SULLE LIMITAZIONI DEGLI AGES DELLA DIETA

I vantaggi delle diete con un basso introito di AGEs nell'uomo non sono chiari e universalmente condivisi [18]. La formazione di AGEs endogeni ed esogeni è un processo complesso che coinvolge diverse reazioni e molti prodotti finali. Sfruttando la proprietà di fluorescenza di alcuni AGEs, alcuni studi li hanno misurati con metodi cromatografici, mentre altri lo hanno fatto mediante tecniche di immunoistochimica [3, 18]. In realtà non vi è ancora un accordo tra i diversi gruppi di lavoro sulla metodica migliore e sulle unità di misura da utilizzare. Nel 2013 è stata effettuata una interessante revisione sistematica in questo settore pubblicata su European Journal of Clinical Nutrition [18]. Questa recensione mirava a determinare l'effetto della restrizione dietetica di AGEs sui profili infiammatori di adulti sani e adulti con diabete o insufficienza renale. Sono state analizzate otto banche dati informatiche che includevano studi con restrizione dietetica degli AGEs pubblicati in lingua inglese tra il gennaio 1997 (quando furono postulati per la prima volta gli effetti potenzialmente deleteri del consumo di AGEs con la dieta) e il dicembre 2012.

Nella revisione sono stati inclusi di 12 studi con un totale di 289 partecipanti, cinque dei quali di alta qualità metodologica (Fig. 8). In 10 trials si sono misurate le concentrazioni nel sie-

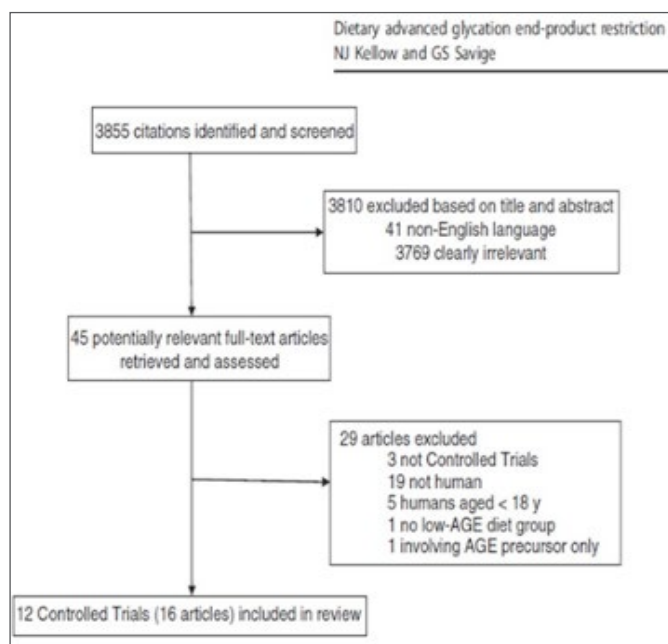


Fig. 9 - La riduzione dei livelli AGEs sarebbe un evento favorevole sulla salute sia in pazienti sani che con diabete tipo 2

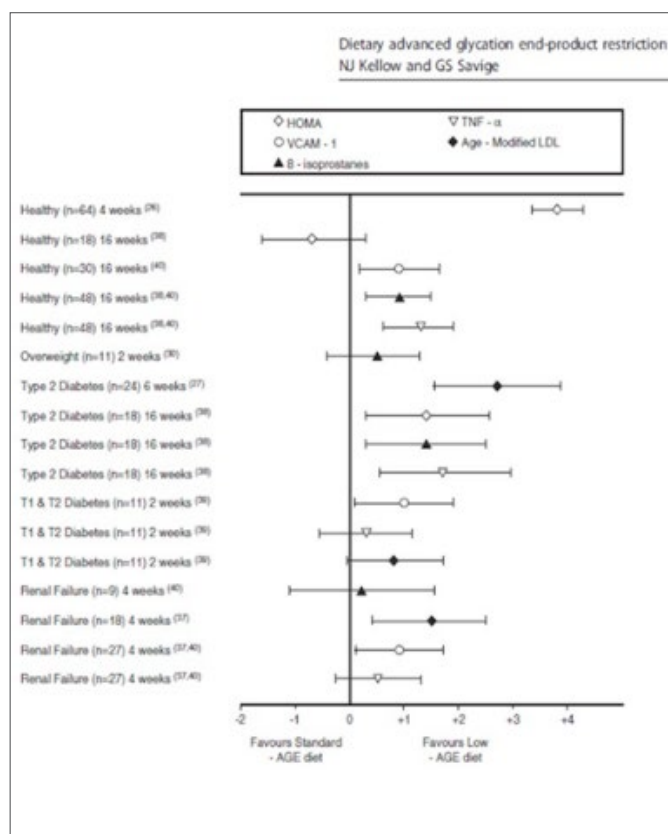


Fig. 8 - Gli studi inclusi nella Meta analisi per valutare gli effetti degli AGEs con la restrizione dietetica.
(da ref. 18)

ro carbossimetil-lisina (CML) dopo che gli individui avevano sono stati sottoposti a diete con basso contenuto di AGEs versus diete standard. I principali risultati della revisione sono di seguito riportati. La meta-analisi di due studi omogenei e di buona qualità a lungo termine (16 settimane) condotti su adulti sani hanno mostrato l'efficacia della riduzione degli AGEs dietetici sulla riduzione degli 8-isoprostani (marcatori di stress ossidativo) e del Tumor Necrosis Factor Alpha (marcatore di infiammazione). La restrizione dietetica AGEs a medio termine negli adulti con insufficienza renale cronica ha ridotto VCAM-1 (un marcatore metabolico di disfunzione endoteliale) nel siero. Prove contrastanti sono state trovate sugli effetti a medio termine (4 settimane) e lungo termine (16 settimane) di diete ristrette in AGEs sulla resistenza all'insulina (misurati con HOMA index) in individui sani (Fig. 9). Questa recensione fornisce alcune prove preliminari che suggeriscono come l'utilizzo di una dieta con un basso contenuto di AGEs potrebbe ridurre la concentrazione di AGEs totali sia in individui sani che in persone con diabete di tipo 2 e quindi potrebbe essere uno strumento efficace per ridurre con successo il processo di glicazione.

Tuttavia, è richiesta cautela nell'interpretazione di questi risultati perché esistono dei limiti e dei potenziali BIAS metodologici. Tutti i trial che hanno evidenziato un effetto positivo delle diete low-AGEs sulla riduzione dei livelli di CML sistemici sono stati eseguiti dallo stesso gruppo di ricerca, e anche se una parte dei loro studi erano di alta qualità secondo la Heyland, questi studi devono essere replicati da altri gruppi di ricerca per rafforzare queste evidenze. I Bias di pubblicazione possono essere un fattore da considerare in questo particolare settore di ricerca, dal momento che esistono studi trasversali pubblicati che non riescono a rilevare una correlazione tra il consumo AGEs alimentari e i livelli di CML circolanti. Senza contare che studi con risultati negativi simili potrebbe essere rimasti inediti. Inoltre, risulta difficile la distinzione fra AGEs endogeni ed esogeni nel contribuire al pool totale di AGEs misurando la CML e suggerire diete con diete con diverso contenuto di AGEs, ma con contenuti simili di altri nutrienti, come le vitamine sensibili al calore. Infine, otto dei 12 studi inclusi in questa revisione hanno stimato il contenuto di AGEs delle loro diete basandosi su database pubblicati da Goldberg et al., e successivamente aggiornato da Uribarri et al., in cui era stato utilizzato un test immunoenzimatico non validato per la misurazione della CML nei prodotti alimentari [18]. I metodi immunologici per la misura AGEs non sono in grado di rilevare contaminanti aggiuntivi e inoltre permettono di esprimere solo la concentrazione negli alimenti di AGEs in unità arbitrarie (kilounits AGE), facendo sì che non sia possibile un confronto con altre tecniche analitiche. Vi è una chiara necessità per tutti i ricercatori in questo campo di utilizzare strumenti di misura validati e standardizzati per la valutazione della concentrazione di AGEs negli alimenti. Fra i metodi suggeriti la cromatografia liquida e la spettrometria di massa sembrano essere tecniche altamente sensibili per la quantificazione degli AGEs e permetterebbe confronti di risultati sperimentali di laboratori diversi [43].

ESERCIZIO FISICO ED AGES

Anche se non sono numerosi, esistono studi pubblicati sull'uomo e l'animale che collegano l'esercizio fisico e gli AGEs. Uno di questi ha analizzato gli effetti dei Tai Chi su una popolazione sana malese con più di 45 anni [44]. I soggetti reclutati praticavano Tai Chi due volte alla settimana versus un gruppo di controllo e sono stati analizzati a 6 e 12 mesi. I risultati dello studio hanno mostrato una diminuzione della concentrazione di AGEs ed Malon Dialdeide (un indicatore di lipossidazione) dopo 12 mesi di intervento nei soggetti che praticavano Tai Chi. In un altro studio, Yoshikawa ha reclutato 17 donne sane con età compresa fra 30 e 60 anni che hanno partecipato ad un protocollo di modifica dello stile di vita per tre mesi misurando le variazioni di AGEs [45]. Il protocollo, attraverso una sessione educativa e incoraggiando il cammino, mirava ad aumentare l'attività fisica (che è stata misurata con il contapassi) nel gruppo di intervento. I livelli di CML sono diminuiti nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo e il decremento della CML era correlato negativamente con il numero di passi giornalieri.

INTERVENTI FARMACOLOGICI

Esistono diversi agenti farmacologici e fitoterapici che sono stati studiati per le loro azioni sulla formazione degli AGEs o l'attivazione dei RAGES. Fanno parte di queste sostanze l'aminoguanidina, la metformina, l'orlistat, la benfotiamina, la carnosina, l'aspirina e alcuni inibitori del sistema renina-angiotensina. L'aminoguanidina fu il primo e senz'altro promettente inibitore degli AGEs [46] che agisce attraverso un residuo amminico che intrappola il gruppo aldeidico degli zuccheri riducenti ma il suo impiego clinico non è esploso a causa di problemi di sicurezza [7]. La metformina ha dimostrato di diminuire gli AGEs circolanti in pazienti con diabete, diminuendo l'attività dell'NFKB [47]. In uno studio condotto per sei mesi su 22 donne con Sindrome dell'Ovaio Policistico, la terapia con metformina ha determinato una riduzione degli AGEs nel siero [48]. In un intervento simile su 21 donne con PCOS, l'orlistat, un inibitore della lipasi, ha ridotto gli AGEs nel siero dopo un pasto ricco di AGEs riducendone l'assorbimento [49]. Fra le molecole utilizzate nella pratica clinica vi sono la benfotiamina e la carnosina. La benfotiamina è una variante della vitamina

B1, che aiuta prevenire i danni ossidativi, nervosi, dei vasi sanguigni e dell'endotelio causati dalla glicazione. La benfotiamina attiva un enzima chiave chiamato transchetolasi, che rende i triosofosfati innocui, inibendo così l'azione dannosa della glicazione [50]. La carnosina chimicamente è un dipeptide composto da due aminoacidi (beta alanina e istidina) che agisce come uno scudo fra le molecole proteiche e quelle di zucchero, impedendo così la glicazione, come un antiossidante e favorendo l'eliminazione di proteine glicate e danneggiate [51]. Quando carnosina è stata confrontata con un farmaco anti-glicazione come l'aminoguanidina in studi su colture cellulari, questa ha dimostrato di essere tanto efficace quanto il farmaco. Esistono anche composti naturali [7, 52] in grado di inibire la generazione di AGEs, come l'Astragalus e miscele di erbe estratte dalla camomilla (*Anthemis nobilis*), dalle bacche di biancospino (*Crataegus oxyacantha*), da Doku-Dami (*Houttuynia cordata*) e dalla foglia di vite (*Vitis vinifera*). Si ritiene inoltre che, dal momento che un gran numero di AGEs sono generati con l'ossidazione, questi possano essere inibiti dall'azione antiossidante dei flavonoidi. Da ultimo, ma non meno importante è l'acido citrico, noto per le sue capacità chelanti ed abbondante in molti frutti, e che può essere utile nel prevenire la glicazione e le sue complicità [7].

CONCLUSIONI

La glicazione è un processo cellulare che merita di essere approfondito e conosciuto dal momento che, quando eccessiva, può colpire numerose funzioni dell'organismo ed è in grado di alimentare, amplificandoli, lo stress ossidativo e l'inflamm-aging della donna. Alla glicazione contribuiscono fattori endogeni ed esogeni e su entrambi si può incidere attraverso un corretto stile di vita. I cardini dell'intervento preventivo sono rappresentati da una alimentazione che preveda la stabilizzazione e l'ottimizzazione dei livelli di glicemia e insulina, per evitare condizioni che favoriscano la glicazione e la scelta di cibi, modalità di cottura e associazioni alimentari che limitino l'assunzione di AGEs esogeni e che ne favoriscano l'eliminazione. L'astensione dal fumo di sigaretta e l'esecuzione di attività fisica saranno efficaci azioni aggiuntive alle quali si potranno aggiungere interventi farmacologici nei casi in cui siano presenti più fattori di rischio.

{BIBLIOGRAFIA}

1. R. Singh, A. Barden, T. Mori, I. Beilin. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001 (44) : 129-146.
2. Sheetz, M.J.; King, G.L. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002, 288, 2579-2588.
3. Claudia Luevano-Contreras and Karen Chapman-Novakofski. Dietary Advanced Glycation End Products and Aging. *Nutrients* 2010, 2, 1247-1265.
4. Zhang, Q.; Ames, J.M.; Smith, R.D.; Baynes, J.W.; Metz, T.O. A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: probing the pathogenesis of chronic disease. *J. Proteome Res.* 2009, 8, 754-769.
5. Vlassara, H.; Striker, G. Glycotoxins in the diet promote diabetes and diabetic complications. *Curr. Diab. Rep.* 2007, 7, 235-241.
6. Peppas, M.; Uribarri, J.; Vlassara, H. Aging and glycoxidant stress. *Hormones (Athens)* 2008, 7, 123-132.
7. Ryoji Nagai, Masao Jinno, Masamitsu Ichihashi, Hidenori Koyama, Yasuhiko Yamamoto, Yoshikazu Yonei. Advanced Glycation End Products and Their Receptors as Risk Factors for Aging. *Journal Anti Aging Medicine* Jun. 30 2012

8. Lorenzi, M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: Attractive, elusive, and resilient. *Exp. Diabetes Res.* 2007 61038.
9. Nedi, S. I. S. Rattan , T. Grune & I. P. Trougakos. Molecular effects of advanced glycation end products on cell signalling pathways, ageing and pathophysiology. *Free Radical Research*, August 2013; 47(Suppl. 1): 28–38 Review Article.
10. Parisa Younessi, Ali Yoonessi Advanced Glycation End-Products and Their Receptor-Mediated Roles: Inflammation and Oxidative Stress *Iran J Med Sci* September 2011; Vol 36 N. 3
11. Sims-Robinson, C.; Kim, B.; Rosko, A.; Feldman, E.L. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat. Rev. Neurol.* 2010, 6, 551–559.
12. Geoffrey Livesey and Richard Taylor. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:1419–37.
13. The American Society for Biochemistry and Molecular Biology. Nonenzymatic Glycation of Bovine Serum Albumin by Fructose (Fructation). *The Journal Of Biological Chemistry* Vol. 264, No. 7, Issue of March 5, pp. 3674–3679, 1989.
14. Ludwig DS. *JAMA*. Examining the health effects of fructose. 2013 Jul 3;310(1):33–4.
15. Toda M., Heilmann M., Ilchmann A., Vieths S..The Maillard reaction and food allergies: is there a link ? *Clin Chem Lab Med.* 2014 Jan 1;52(1):61–7.
16. Basta G, Schmidt, A.M. Advanced glycation end products and vascular inflammation: Implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc. Res.* 2004, 63, 582–592.
17. Uribarri, J.; Stirban, A.; Sander, D.; Cai, W.; Negrean, M.; Buenting, C.E.; Koschinsky, T.; Vlassara, H. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2007, 30, 2579–2582.
18. NJ Kellow and GS Savige. Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition* (2013) 67, 239–248.
19. Steven Joyal, MD – Book. What Your Doctor May Not Tell You About Diabetes 2008.
20. Semba, R.D.; Ferrucci, L.; Fink, J.C.; Sun, K.; Beck, J.; Dalal, M.; Guralnik, J.M.; Fried, L.P. Advanced glycation end products and their circulating receptors and level of kidney function in older community-dwelling women. *Am. J. Kidney Dis.* 2009, 53, 51–58.
21. Bucala, R.; Makita, Z.; Vega, G.; Grundy, S.; Koschinsky, T.; Cerami, A.; Vlassara, H. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 9441–9445.
22. Diamanti-Kandarakis, E., Lambrinoudaki, I., Economou, F., Christou, M., Piperi, C., Papavassiliou, A.G.; Creatsas, G. Androgens associated with advanced glycation end-products in postmenopausal women. *Menopause* 2010, 17, 1182–1187.
23. Bente K. Kilhovd, Auni Juutilainen, Seppo Lehto, Tapani Rönnemaa, Peter A. Torjesen, Kåre I. Birkeland, Tore J. Berg, Kristian F. Hanssen and Markku Laakso. Serum Levels of Advanced Glycation End Products Predict Increased Coronary Heart Disease Mortality in Nondiabetic Women but not in Nondiabetic Men: A Population-Based 18-Year Follow-Up Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:815–820.
24. Evangelia Tantalaki, Christina Piperi, Sarantis Livadas, Anastasios Kollias, Christos Adamopoulos, Aikaterini Koulouri, Charikleia Christakou, Evanthia Diamanti-Kandarakis. Impact of dietary Advanced Glycation End products (AGEs) modifications on metabolic and hormonal profile in women with polycystic ovary syndrome. *Hormones.* (2014) Vol 13, No 1 .
25. Deligeoroglou E, Vrachnis N, Athanasopoulos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Iliodromiti S, Siristatidis C, Creatsas G. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Dec;28(12):974–8.
26. Paraskevi Gkogkolou and Markus Böhm. Advanced glycation end products key players in skin aging? *Dermato-Endocrinology* July–December 2012 4:3, 259–270.
27. Semba, R.D.; Ferrucci, L.; Fink, J.C.; Sun, K.; Beck, J.; Dalal, M.; Guralnik, J.M.; Fried, L.P. Advanced glycation end products and their circulating receptors and level of kidney function in older community-dwelling women. *Am. J. Kidney Dis.* 2009, 53, 51–58.
28. Bar, K.J.; Franke, S.; Wenda, B.; Muller, S.; Kientsch-Engel, R.; Stein, G.; Sauer, H. Pentosidine and N(epsilon)-(carboxymethyl)-lysine in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurobiol. Aging* 2003, 24, 333–338.
29. Xia Ge, Xiao-yun Xu, Chun-hua Feng, Yue Wang, Yuan-ling Li and Bo Feng. Relationships among serum C-reactive protein, receptor for advanced glycation products, metabolic dysfunction, and cognitive impairments. *Neurology* 2013, 13:110.
30. Uribarri, J.; Cai, W.; Peppas, M.; Goodman, S.; Ferrucci, L.; Striker, G.; Vlassara, H. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2007, 62, 427–433.
31. Tatone, C., Amicarelli, F., Carbone, M.C., Monteleone, P., Caserta, D., Marci, R., Artini, P.G., Piomboni, P. Focarelli, R. Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing. *Hum. Reprod. Update* 2008, 14, 131–142.
32. Semba RD , Bandinelli S , Sun K , Guralnik JM , Ferrucci L. Relationship of an advanced glycation end product, plasma carboxymethyl-lysine, with slow walking speed in older adults: the InCHIANTI study . *Eur J Appl Physiol* 2010 ; 108 : 191 – 195.
33. Dalal, M., Ferrucci, L., Sun, K., Beck, J., Fried, L.P., Semba, R.D. Elevated serum advanced glycation end products and poor grip strength in older community-dwelling women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009, 64, 132–137.

34. Hein G , Wiegand R , Lehmann G , Stein G , Franke S . Advanced glycation end-products pentosidine and N -carboxymethyl-lysine are elevated in serum of patients with osteoporosis. *Rheumatology* 2003 ; 42 : 1242 – 1246.
35. Mohamad Irani, Howard Minkoff, David B. Seifer and Zaher Merhi. Vitamin D Increases Serum Levels of the Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products in Women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, february 2014.
36. Cai, W.; He, J.C.; Zhu, L.; Chen, X.; Zheng, F.; Striker, G.E.; Vlassara, H. Oral glycotoxins determine the effects of calorie restriction on oxidant stress, age-related diseases, and lifespan. *Am. J. Pathol.* 2008, 173, 327-336.
37. Cerami, C., Founds, H., Nicholl, I., Mitsuhashi, T., Giordano, D., Vanpatten, S., Lee, A., Al-Abed, Y., Vlassara, H., Bucala, R., Cerami, A. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 13915-13920.
38. Goldberg, T., Cai, W., Peppia, M., Dardaine, V., Baliga, B.S., Uribarri, J., Vlassara H. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J. Am. Diet. Assoc.* 2004, 104, 1287-1291.
39. Uribarri J., S. Woodruff, S. Goodman, Weijing Cai, Xue Chen, R. Pyzik, Angie Yong, Gary E. Striker, And H. Vlassara. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet . *J Am Diet Assoc.* 2010 June ; 110(6): 911–16.e12.
40. Uribarri, J.; Cai, W.; Sandu, O.; Peppia, M.; Goldberg, T.; Vlassara, H. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005, 1043, 461-466.
41. Desley L. White and Avril Collinson Red Meat, Dietary Heme Iron, and Risk of Type 2 Diabetes: The Involvement of Advanced Lipoxidation Endproducts *Adv Nutr* July 2013 4 403-411;
42. Sebekova, K., Krajcovieva-Kudlackova, M., Schinzel, R., Faist, V., Klvanova, J., Heidland, A. Plasma levels of advanced glycation end products in healthy, long-term vegetarians and subjects on a western mixed diet. *Eur. J. Nutr.* 2001, 40, 275-281.
43. S. Arena, A.M. Salzano, G. Renzone, C. D'Ambrosio, and A. Scaloni Non-Enzymatic Glycation And Glycoxidation Protein Products In Foods And Diseases: An Interconnected, Complex Scenario Fully Open To Innovative Proteomic Studies. *Mass Spectrometry Reviews*, 2014, 33, 49–77.
44. Goon, J.A., Aini, A.H., Musalmah, M., Anum, M.Y., Nazaimoon, W.M., Ngah, W.Z. Effect of Tai Chi exercise on DNA damage, antioxidant enzymes, and oxidative stress in middle-age adults. *J. Phys. Act. Health* 2009, 6, 43-54.
45. Yoshikawa, T.; Miyazaki, A.; Fujimoto, S. Decrease in serum levels of advanced glycation end-products by short-term lifestyle modification in non-diabetic middle-aged females. *Med. Sci. Monit.* 2009, 15, H65-H73.
46. Thornalley, P.J. Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation endproducts. *Arch. Biochem. Biophys.* 2003, 419, 31-40.
47. Isoda, K.; Young, J.L.; Zirlik, A.; MacFarlane, L.A.; Tsuboi, N.; Gerdes, N.; Schonbeck, U.; Libby, P. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006, 26, 611-617.
48. Diamanti-Kandarakis, E.; Alexandraki, K.; Piperi, C.; Aessopos, A.; Paterakis, T.; Katsikis, I.; Panidis, D. Effect of metformin administration on plasma advanced glycation end product levels in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2007, 56, 129-134.
49. Diamanti-Kandarakis, E.; Piperi, C.; Alexandraki, K.; Katsilambros, N.; Kouroupi, E.; Papailiou, J.; Lazaridis, S.; Koulouri, E.; Kandarakis, H.A.; Douzinas, E.E.; Creatsas, G.; Kalofoutis, A. Short-term effect of orlistat on dietary glycotoxins in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2006, 55, 494-500.
50. Alkhalaf A , Kleefstra N , Groenier KH , Bilo HJ , Gans RO , Heeringa P , et al . Effect of benfotiamine on advanced glycation endproducts and markers of endothelial dysfunction and inflammation in diabetic nephropathy . *PLoS One* 2012 ; 7: e40427 .
51. Boldyrev AA, Aldini G, Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev.* 2013 Oct;93(4):1803-45.
52. Nagai R , Shirakawa JI , Ohno RI , Moroishi N, Nagai M .Inhibition of AGEs formation by natural products . *Amino Acids* 2013.

L'induzione dell'ovulazione in giovani ragazze affette da menometrorragia: un trattamento sicuro ed efficace

A M Fulghesu, R Magnini, F Melis

AMBULATORIO DI GINECOLOGIA DELL'INFANZIA ED ADOLESCENZA. POLICLINICO DI MONSERRATO

DIPARTIMENTO DI CHIRURGIA, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAGLIARI

ABSTRACT

{ITA} L'incidenza del quadro della menometrorragia nelle donne in età fertile è circa del 11.4-13.3 % e tende ad aumentare con l'età. La comparsa del quadro della metrorragia è causa di relativa preoccupazione tra le adolescenti e nei loro genitori, pur determinando visite relativamente frequenti al Pronto Soccorso sia ginecologico che pediatrico.

In questo studio pilota proponiamo l'uso del Clomifene Citrato per limitare i fenomeni metrorragici e di anovulazione in un gruppo di giovani pazienti con storia di questi disturbi. Il Clomifene è un SERM (modulatore selettivo del recettore degli estrogeni) che favorisce l'aumentata produzione delle gonadotropine per un fenomeno di feed-back sull'ipotalamo.

Il Clomifene è in genere usato per il trattamento della infertilità legata a alterata capacità ovulatoria, come si riscontra nella sindrome dell'ovaio policistico. Questo nostro studio pilota supporta l'efficacia dell'uso del Clomifene nelle pazienti con quadri di anovulazione e menometrorragia

{ENG} The prevalence of menometrorrhagia in fertile women is 11.4-13.2% and increases with aging. The presence of metrorrhagia is a relatively common cause of concern among adolescents and their parents, as well as a frequent cause of visits to emergency departments, gynaecologists, and paediatricians.

In this pilot study we propose the use of Clomiphene Citrate to limit the incidence of metrorrhagia and anovulation in young patients suffering for such diseases. Clomiphene is a selective estrogen receptor modulator (SERM) that increases the production of gonadotropins by inhibiting negative feedback on the hypothalamus.

Clomiphene is primarily used in the treatment of female infertility for ovulation induction to reverse oligoovulation or anovulation, as occurs in polycystic ovary syndrome. Our pilot study sustains the efficacy of the use of Clomiphene Citrate in young anovulatory patients with menometrorrhagia.

INTRODUZIONE

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'utilizzo del Clomifene Citrato nell'induzione dell'ovulazione e quindi la cessazione del sanguinamento nelle adolescenti con menometrorragia in assenza di patologie ovariche, uterine o altri disordini sistemici.

La prevalenza della menometrorragia in donne in età fertile va dall'11,4% al 13,2% con un trend in aumento con l'avanzare dell'età. Tale disturbo è fonte relativamente comune di preoccupazione tra le adolescenti e le loro famiglie, così come causa frequente di visite al pronto soccorso, ginecologiche e pediatriche.

Le cause di menometrorragia possono essere molteplici: malattie sistemiche, disturbi della coagulazione quali trombocitopenie (di rilievo la malattia di Von Willebrand), leucemie. Questi disturbi possono essere presenti in adolescenza con una percentuale che va dal 5 al 24%. Circa il 74% delle menometrorragie in adolescenza sono ascrivibili a

cicli anovulatori seguiti da un sanguinamento prolungato e abbondante all'inizio dell'età riproduttiva.

La gestione del sanguinamento anormale vaginale è determinata dall'eziologia e dalla gravità della perdita ematica. Se non è

stata fatta diagnosi di disturbi endocrini specifici (iperprolattinemia, ipotiroidismo, iperandrogenismo) o disturbi sistemici, frequentemente è posta una diagnosi di emorragia disfunzionale (DUB) e, dopo aver stabilizzato il quadro dell'anemia acuta, le linee guida prevedono l'utilizzo di un trattamento ormonale efficace. [1]

Negli anni settanta, alcuni autori italiani [2] hanno proposto l'uso del clomifene nei casi di DUB, ma nessun ulteriore studio ha indagato la sua utilità. Il Clomifene è un modulatore selettivo dei recettori per gli estrogeni (SERM) che aumenta la produzione di gonadotropine, inibendo il feedback negativo sull'ipotalamo.

Viene utilizzato principalmente nell'infertilità femminile, soprattutto per indurre l'ovulazione e per contrastare l'oligoovulazione o anovulazione, così come è pratica comune il suo utilizzo nell'infertilità nella sindrome dell'ovaio policistico. Noi proponiamo il suo utilizzo nelle menometrorragie disfunzionali legate all'anovulazione.

Il meccanismo d'azione prevede l'utilizzo delle sue proprietà estrogeniche e anti-estrogeniche. Il Clomifene sembra stimolare il rilascio di gonadotropine, dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) e dell'ormone luteinizzante (LH), che porta allo

sviluppo, maturazione ed ovulazione del follicolo ovarico, e successivo sviluppo e funzione del corpo luteo, con conseguente regolarizzazione dello sviluppo dell'endometrio e del ciclo mestruale. Lo scopo di questo lavoro è quello di studiare la sicurezza e l'efficacia dell'induzione dell'ovulazione con clomifene in adolescenti affette da menometrorragia disfunzionale, evitando qualsiasi trattamento ormonale.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Il gruppo di studio è stato realizzato su cinquanta soggetti (di età compresa tra i 13 e i 16 anni) che si sono rivolte per menometrorragia (sanguinamento superiore ai 7 giorni, con perdita di sangue media superiore agli 80 ml), al Centro per le Malattie ginecologiche in adolescenza del Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Cagliari, presso l'ospedale San Giovanni di Dio. [3]

Queste pazienti sono state sottoposte a:

indagine anamnestica familiare e personale: storia mestruale, la presenza di dolore addominale, l'attività sessuale o abuso sessuale (aggressione), presenza di corpo estraneo, trattamenti farmacologici (l'uso di acido acetilsalicilico, contraccettivi orali o trattamenti progestinici, antipsicotici, anticoagulanti o chemioterapia);

valutazione delle condizioni cliniche: pressione sanguigna, sviluppo del seno e dei peli pubici, presenza di malattie infettive, parametri antropometrici: altezza, peso, BMI, vita, fianchi e rapporto vita / fianchi (WHR)

visita ginecologica in adolescenti sessualmente attive.

La presenza di cause organiche di menometrorragia è stata valutata mediante esame emocromocitometrico completo, test di coagulazione, funzionalità epatica e test di gravidanza per escludere patologie congenite o acquisite della coagulazione, malattie epatiche, patologie della gravidanza.

Le pazienti che presentavano una grave anemia (livelli di emoglobina <7,0) sono state ricoverate in ospedale ed escluse dal protocollo al fine di stabilizzare la condizione emodinamica e di ottenere l'immediata cessazione del sanguinamento prima di un trattamento ormonale o chirurgico. [1]

Le pazienti con segni clinici di iperandrogenismo (valutati in base ai criteri di Ferriman e Gallwey per l'irsutismo e alla classificazione Cremoncini per l'acne) o ipotiroidismo e/o iperprolattinemia sono state escluse.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti all'ecografia transaddominale o transvaginale al fine di escludere patologie genitali congenite o acquisite (malformazioni, patologie benigne dell'utero, cisti ovariche, tumori ovarici/surrenali secernenti ormoni).

Protocollo di studio

Alla fine dello screening, alle rimanenti pazienti è stato proposto il trattamento con clomifene citrato alla dose di 50 mg/die per 5 giorni come fase di attacco, e dal 3° al 7° giorno del ciclo per i tre cicli successivi. Ai genitori delle ragazze minorenni è stato richiesto un consenso prima dell'inizio della terapia. In tutti i casi è stata prescritta una terapia con ferro e supplementazione di folati.

Tutte le pazienti sono state sottoposte ad una valutazione ecografica durante la menometrorragia: lo scanner utilizzato è il 128xp/10ob Acuson, con sonda trans-addominale di 3,5 MHz

o trans-vaginale di 5 MHz.

Nello stesso giorno è stato eseguito un prelievo di sangue per eseguire i dosaggi ormonali. Il primo follow-up è stato fatto dopo 48h ed il secondo dopo 7 gg, con esame clinico, ecografia transvaginale o transaddominale, emocromo, test di coagulazione, e prelievo di sangue per la valutazione dell'estradiolo. Successivamente, queste pazienti sono state sottoposte a controlli clinici, ecografici e prelievo del progesterone sierico durante la seconda metà del secondo e del terzo mese di trattamento. Infine le pazienti sono state esaminate clinicamente dopo un anno dalla fine del trattamento.

Sono stati determinati i livelli basali plasmatici delle gonadotropine, della Sex Hormon Binding Globulin, dell'Androstenedione, del testosterone totale e libero, 17-Idrossi-progesterone e deidroepiandrosterone solfato. I campioni di plasma per la determinazione degli ormoni sono stati mantenuti a -20°C fino all'esecuzione del dosaggio. Tutti gli ormoni sono stati misurati con metodi RIA utilizzando kit commerciali (Radim, Pomezia, Italia). LH, FSH, e SHBG sono stati misurati mediante test immunoradiometrici (IRMA) su fase solida (tubo rivestito), basati sull'utilizzo di anticorpi monoclonali. Gli ormoni steroidei sono stati analizzati utilizzando un metodo RIA. Il dosaggio dell'insulina è stato eseguito mediante RIA (Ares Sero, Milano, Italia). Globuli rossi, bianchi e piastrine sono stati misurati con il ® COULTER HMX Hematology Analyzer.

I valori sono espressi come media $\pm$ SD. I dati sono stati analizzati applicando il T-di-Student per dati appaiati.

Tutti i soggetti avevano un'età inferiore ai 18 anni. Per trattare queste adolescenti è stato fatto firmare un consenso informato dai loro genitori. Il protocollo di trattamento segue la dichiarazione di Helsinki sulla sperimentazione sui soggetti umani ed è stato approvato dal nostro comitato etico locale.

RISULTATI

I criteri di esclusione hanno permesso di escludere dallo studio 10 pazienti affette da cisti ovariche, PCOS, grave anemia e / o malattie sistemiche; pertanto il DUB è stata diagnosticata nell'82% (40 soggetti) delle adolescenti studiate. Una ragazza è stata esclusa per una grave anemia.

Tutte le pazienti reclutate per il nostro studio erano all'interno del 3° anno di vita ginecologica (avevano tre anni di vita ginecologica), con un'età media di 13,5 anni. La Tabella 1 riporta i dati antropometrici, la durata dell'emorragia e i valori dell'emoglobina e delle piastrine all'inizio del trattamento, così come i valori basali ormonali. I bassi livelli basali di gonadotropine e la secrezione follicolare di steroidi quasi assente dimostrano un fallimento del reclutamento e dello sviluppo follicolare.

Dopo due giorni dall'inizio del trattamento, il 90% dei pazienti hanno riferito una notevole riduzione del sanguinamento mestruale. Non è stata rilevata nessuna differenza significativa dei livelli di emoglobina e della conta piastrinica.

Dopo 7 giorni in 37 soggetti (92,5%) si è avuto un blocco del sanguinamento.

Una paziente è stata esclusa dal trattamento per la presenza di ipotensione.

Nella tabella 2 sono mostrati i livelli di estradiolo e risultati durante il controllo basale e i follow-up successivi.

A distanza di una settimana dall'inizio della terapia in 27 soggetti mediante l'esame ecografico è stato visualizzato un follicolo dominante. In nessun soggetto sono state evidenziate cisti ovariche.

Al controllo clinico dopo tre cicli di terapia, tutti le pazienti hanno ottenuto una risoluzione della menometrorragia e la ripresa dei cicli ovulatori.

Nessuna paziente ha riportato effetti collaterali indesiderati. A distanza di 8 mesi dalla fine della terapia, solo 2 soggetti hanno lamentato una recidiva di DUB.

DISCUSSIONE

La menometrorragia disfunzionale è una comune fonte di preoccupazione tra le adolescenti e le loro famiglie, ed è la causa più frequente di visite al reparto di emergenza ginecologica. [1] Nonostante siano molteplici le cause di tale emorragia, quella più probabile tra le adolescenti sane è DUB.

In realtà, molte adolescenti dopo il menarca hanno vissuto periodi di irregolarità per 2 a 3 anni a causa di cicli anovulatori e immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisario-ovarico. [1,4,5] Il DUB anovulatorio è il risultato finale di effetti estrogenici non contrastati sull'endometrio, che portano a cambiamenti proliferativi, iperplastici. Per le pazienti in cui non è riscontrata alcuna altra eziologia, la gestione di DUB sarà in parte dipendente dalla quantità di flusso di sangue, dalla presenza di anemia associata, e dalla compliance del paziente e della famiglia alle diverse modalità di trattamento. In caso di flusso moderato o pesante e / o livelli di emoglobina inferiore a 10 g / dl, l'unico metodo suggerito per arrestare il sanguinamento sono le pillole contraccettive orali (OCP). Recenti linee guida in adolescenti raccomandano l'utilizzo di OCP a dosi crescenti di estradiolo da 30 a 50 microgrammi da 1 a 4 volte al giorno, con un aumento del rischio trombotico e importanti effetti collaterali, come nausea, cefalea ed edema. 1 OCP ha ridotto il flusso di sangue in pochi giorni, ma il trattamento deve essere prolungato dai 3 ai 6 mesi per poi diminuire le dosi per evitare le recidive.

Anche i progestinici o il progesterone possono essere efficaci nel ridurre il flusso mestruale, così come medroxiprogesterone acetato depot o un dispositivo intrauterino di levonorgestrel (LNG-IUS), quando è possibile. Questi metodi, tuttavia, spesso sono associati ad un persistente sanguinamento irregolare e a dolore addominale. L'utilizzo di LNG-IUS non è consigliato nelle linee guida per adolescenti. [1]

In questo studio pilota proponiamo l'induzione dell'ovulazione con clomifene come metodo per fermare e prevenire il DUBS nelle ragazze adolescenti. Il Clomifene sembra inibire i recettori degli estrogeni nell'ipotalamo, inibendo il feedback negativo degli estrogeni sulla produzione delle gonadotropine. La liberazione di gonadotropine può derivare da una stimolazione diretta dell'asse ipotalamo-ipofisario o da una minore incidenza inibitoria degli estrogeni sull'asse ipotalamo-ipofisario rispetto con gli estrogeni endogeni dell'utero, dell'ipofisi o dell'ipotalamo. Poiché gli estrogeni possono più efficacemente esercitare un feedback negativo sull'ipotalamo, la secrezione di GnRH diventa più rapidamente pulsatile, e ciò si traduce in un aumento del rilascio di gonadotropine pituitarie (FSH, LH). L'aumento del livello di FSH provoca la crescita e la matu-

Tabella 1
Caratteristiche antropometriche, cliniche e ormonali nelle adolescenti affette da DUB

N° Pazienti	40
Età (M±DS)	13,5 ± 2,1
Altezza(CM)(M±DS)	158,0 ± 8,8
Peso (Kg) (M±DS)	50,2 ± 9,1
BMI (M±DS)	19,9 ± 3,3
WHR (M±DS)	0,7 ± 0,1
Età del menarca (M±DS)	12,5 ± 2
Anni di vita ginecoogica (M±DS)	2 ± 1,8
Durata del sanguinamento (giorni)	25 ± 7
HB (gr/dl)(M±DS)	12,87 ± 1,54
PLT(x103 /µl)(M±DS)	274,71 ± 64,24
FSH (mIU/ml) (M±DS)	9,33 ± 12,14
LH (mIU/ml) (M±DS)	5 ± 5,7
E2 (pg/ml) (M±DS)	47,76 ± 73,62
P (ng/ml) (M±DS)	0,65 ± 0,27
PRL(ng/ml) (M±DS)	15,72 ± 7,56
A (ng/ml) (M±DS)	1,63 ± 0,47
Ttot (ng/ml) (M±DS)	0,56 ± 0,5
Tfree (pg/ml) (M±DS)	3,82 ± 7,34
17OHP (ng/ml) (M±DS)	1,24 ± 0,46
DHEAS (µg/ml) (M±DS)	1,07 ± 0,57
SHBG (mmol/ml) (M±DS)	73,84 ± 43,68
F (ng/ml) (M±DS)	120,32 ± 58,87

Tabella 2
Parametri ecografici e ormonali nelle adolescenti affetti da DUB, prima e dopo la somministrazione di Clomifene

	Basale	7 giorni dopo il trattamento con Clomifene
Volume ovarico (mm) (M±DS)	23 ± 1,5	25 ±1,5
N° follicoli > 0,4 ; < 1 cm (M±DS)	8 ± 2	12 ± 2
Presenza del follicolo dominante (>1) (%) / n° casi	0/40	27/40 (67.5%)
E2 (pg/ml) (M±DS)	47,7 ± 73,62	125 ± 70
Ricorrenze/anno	-	2

razione dei follicoli ovarici, e l' aumento dei livelli di estrogeni circolanti seguita dalla rottura dei follicoli con conseguente ovulazione e produzione di progesterone. Il Clomifene non ha apparenti effetti progestinici, androgeni, o antrandrogeni e non sembra interferire con l'asse ipofisi-surrene o ipofisi-tiroide. Il trattamento con clomifene citrato per le pazienti che soffrono di anovulazione rappresenta la prima scelta, la più semplice e quella con il miglior rapporto costo beneficio. Questa terapia può causare effetti indesiderati soprattutto se usato in dosi superiori a 150 mg / giorno come il rischio di

iperstimolazione ovarica, vampate di calore (10%), nausea e vomito (2%), disturbi visivi (1%), cefalea (1%) e distensione addominale (5%). Di solito questi effetti indesiderati si verificano in modo incoerente, non provocano complicazioni gravi e scompaiono dopo interruzione della terapia. Pochi soggetti sono costretti a interrompere la terapia a causa di questi disturbi.

La tossicità acuta con clomifene è molto bassa sia per somministrazione orale che parenterale. Utilizzando basse dosi, si evita il rischio di cisti ovariche e / o iperstimolazione, e si ottiene la cessazione del sanguinamento nel 92% delle ragazze trattate senza effetti collaterali ormonali o ovarico.

Inoltre dopo 3 mesi tutti i soggetti hanno avuto cicli ovulatori e solo due ragazze avevano DUB successiva durante l'anno di trattamento. Nella nostra esperienza questo approccio si è mostrato sicuro ed efficace, mostrando, in questo basso dosaggio, l'assenza di iper-risposta ovarica ed evitando gli effetti collaterali ormonali di somministrazione.

Dal punto di vista teorico la presenza della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) potrebbe rappresentare un fattore di rischio per iperstimolazione ovarica. In questa esperienza

abbiamo preliminarmente escluso i soggetti PCO dal gruppo di studio. Tuttavia non è dimostrato che in adolescenza l'ovaio dimostrare la stessa resistenza particolare a basso livello e iper-a livelli di FSH elevati caratteristici della sindrome adulta. Inoltre la PCOS completamente sintomatica è raramente presente nel primo anno di vita mestruale, e, solitamente, è caratterizzata da altre disfunzioni mestruali come oligomenorrea o amenorrea. In questo caso, però, vi suggeriamo un rigoroso controllo ecografo in questi soggetti.

L'unico limite a questo approccio potrebbe essere l'anemizzazione grave, a causa del periodo di latenza di almeno 48 ore tra l'assunzione e l'efficacia del trattamento. Nonostante tutto, in questo periodo, tutti i farmaci anti-infiammatori come l'acido mefenamico e naprossene possono essere prescritti. Infatti questi farmaci di per sé possono ridurre il sanguinamento dal 22 al 46% dei casi (Livello di evidenza 1)

In conclusione proponiamo la bassa dose di trattamento con clomifene come primo passo in DUB adolescente. A causa del numero limitato di soggetti trattati questa nostra esperienza necessita di un approccio un numero più ampio di soggetti.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Benjamins LJ. Practice Guideline: Evaluation and Management of Abnormal Vaginal Bleeding in Adolescents. Journal of Pediatric Health Care (May/June 2009).
2. Mitan, L.A.P., Slap, G.B. Dysfunctional uterine bleeding. In L.S. Neinstein, C.N.Gordon, D.K.Katzman, D.S.Rosen, &E.R.Wood(Eds.), Adolescent health care: A practical guide(5th ed.) pp. 687-690. Philadelphia: Lippincott Wiliam & Wilkins (2008).
3. Gray, S.H., Emans, S.J. Abnormal vaginal bleeding in adolescents. Pediatric in Review, 28, 175-182 (2007).
4. Lavin, C. Dysfuctional uterine bleeding in adolescents. Current Opinion in Pediatrics, 8, 328-332. (1996).
5. D.E.Telner, D. Jakubovicz Approach to diagnosis and management of abnormal uterine bleending. Clinical Review, Series on women's health. Canadian Family Phisician. Vol.53. (January 2007)

Effetti della terapia medica e chirurgica sulla funzione sessuale in pazienti affette da endometriosi

Nicola Pluchino, Jean-Marie Wenger, Letizia Freschi

DIVISIONE DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GINEVRA, GINEVRA, SVIZZERA

ABSTRACT

{ITA} L'endometriosi è una malattia cronica e progressiva che colpisce 1 donna su 10 nell'età riproduttiva. I sintomi più comuni delle donne con endometriosi sono il dolore pelvico e l'infertilità. Il dolore può assumere la forma di dismenorrea, dispareunia profonda (DD), dolore pelvico cronico, dyschezia mestruale o micatalgia. Più della metà delle donne con endometriosi lamenta dispareunia durante tutta la loro vita e le pazienti affette possono avere un aumento di nove volte del rischio di presentare questo sintomo rispetto alla popolazione generale femminile di età corrispondente. L'interazione tra endometriosi e dolore endometriosi-associato, è complessa e la DD è solo una parte della disfunzione sessuale globale e l'impatto della malattia sulla funzione sessuale non è ancora completamente studiato e le conseguenze sociali sono in gran parte sconosciute.

{ENG} Endometriosis is a chronic and progressive disease which affects 1 to 10 woman in reproductive age. Most common symptoms of women with endometriosis are pelvic pain and infertility. Pain can take the form of dismenorrea, deep dispareunia (DD), chronic pelvic pain or menstrual dyschezia. More than half of women with endometriosis complain dispareunia during their lifetime and they may have a nine fold increased risk to present that symptom compared to the general population of women of the same age. The interaction between endometriosis and endometriosis-associated pain is complex and DD is only part of the sexual dysfunction and the global impact of the disease on sexual function is not yet fully studied and the social consequences are largely unknown

INTRODUZIONE

L'endometriosi è una malattia cronica e progressiva che colpisce 1 su 10 donne durante gli anni riproduttivi. I sintomi più comuni delle donne con endometriosi sono il dolore pelvico e l'infertilità. Il dolore può assumere la forma di dismenorrea, dispareunia profonda (DD), dolore pelvico cronico, dyschezia mestruale o micatalgia. Più della metà delle donne con endometriosi lamenta dispareunia durante tutta la loro vita. Tuttavia, la DD è un sintomo eterogeneo e altre condizioni possono contribuire alla patogenesi del dolore durante il rapporto sessuale. Aderenze pelviche, congestione venosa pelvica, malattia infiammatoria pelvica e la cistite interstiziale possono causare DD.

La funzione sessuale è un aspetto importante della salute e della qualità della vita che rischia di essere influenzato da condizioni mediche e interventi di assistenza sanitaria, soprattutto quando sono coinvolti i disturbi ginecologici. Il dolore durante il rapporto sessuale è tra i fattori che influenzano la funzione sessuale. Tuttavia, la sessualità è un fenomeno complesso influenzato da psicosociale (personalità, precedenti esperienze, attitudini personali verso la sessualità), così come i fattori fisiologici che influenzano non solo la salute fisica, ma anche il benessere psicologico, conducendo alla riduzione della funzione sessuale. Inoltre, tratti di personalità specifica, capacità di elaborare coping strategies, il grado di intimità delle coppie,

supporto emotivo del partner, la partecipazione, sollecitudine o ostilità, adattamento coniugale, e anche la qualità delle informazioni mediche e le cure possono influenzare notevolmente il livello di percezione, interpretazione, e l'accettazione di un tale sintomo [1,2,3]. La disfunzione sessuale può essere valutata mediante questionari multidimensionali, tra cui, tra gli altri, il Femminile Sexual Function Index (FSFI), il McCoy sessualità femminile Questionario e la Sabbatsberg Sexual Self-Rating Scale.

LA FUNZIONE SESSUALE ED ENDOMETRIOSI

L'endometriosi costituisce la più frequente origine organica di DD, e le pazienti affette possono avere un aumento di nove volte del rischio di sperimentare questo sintomo rispetto alla popolazione generale femminile di età corrispondente [4]. DD è particolarmente significativa perché di solito si verifica ogni volta che il rapporto viene tentato. Al contrario, dismenorrea e dyschezia tipicamente affliggono le donne per un numero limitato di giorni ogni mese. L'esperienza del dolore e della perdita di piacere sono ciclicamente riconosciute e sono rafforzate da esperienze negative ripetute. Il dolore durante l'attività coitale può essere causata da trazione sui parametri cicatriziali e anelastici, dalla pressione sui noduli endometriosici, da infil-

trazioni sottoperitoneali di nervi viscerali e immobilizzazione delle strutture pelviche postero e latero-uterine. Oltre a queste cause, le pazienti con endometriosi generalmente sperimentano un'importante esacerbazione del dolore quando la pressione minore viene esercitata su noduli o lesioni indurite. Inoltre ci sono prove che la presenza od endometriosi è associata ad un aumento della percezione del dolore. Questo tipo di dolore neuropatico è di solito correlato a lesioni nervose o a stimoli infiammatori, le stesse condizioni trovate in endometriosi profonda infiltrante (DIE) [5]. DIE è definita una forma di endometriosi che penetra per più di 5 mm sotto la superficie peritoneale [6]. Si stima che la sua incidenza è circa il 20% delle donne con endometriosi. DD è presente in due terzi dei pazienti con DIE rispetto a una metà di quelli con lesioni peritoneali ovarici [4]. Sedi anatomiche DIE sembrano essere associate con la prevalenza di DD [7]. In particolare, DD è risultato essere 90% in caso di infiltrazione legamenti uterosacrali, 42% in caso di coinvolgimento della vescica, del 40% nel caso di aderenze annessiali, 27% in caso di coinvolgimento intestinale, e il 25% in presenza di endometrioma. Tra i soggetti con DD, quelli con DIE dei legamenti uterosacrali o la vagina hanno la più grave compromissione della funzione sessuale, come valutato dalla quantità e qualità di esperienza sessuale [8,9]. Questa correlazione può essere spiegata dal fatto che i legamenti uterosacrali contengono una notevole quantità di tessuto nervoso e che l'invasione nervosa provocata da lesioni endometrioidiche è correlata con la gravità del dolore. I problemi sessuali hanno conseguenze dolorose ed inficiano la qualità di vita; sentimenti come colpa, sacrificio e la rassegnazione sono frequentemente riferiti. D'altra parte, le donne con dispareunia hanno minore frequenza di rapporti e più bassi livelli di desiderio ed evidenziano un minor numero di orgasmi. In questo gruppo di pazienti, la disfunzione sessuale sembra aumentare nel tempo, molto probabilmente a causa dello sviluppo di lesioni profonde. Fritzer [10] ha valutato 125 pazienti con dispareunia della durata di almeno sei mesi. Hanno riportato una prevalenza del 78% della disfunzione sessuale nelle donne con endometriosi e quasi la metà di loro avevano disfunzioni sessuali e distress sessuale contemporaneamente. I risultati del dolore coitale sono stati un numero ridotto di episodi di rapporti sessuali, l'interruzione e l'elusione. Non sorprendentemente, più della metà delle donne avevano paura del dolore prima / durante il rapporto sessuale. Questi risultati sono stati confermati da un altro studio cross-sezionale realizzato da Jia et al [11], che ha riferito una prevalenza del 73% di disfunzione sessuale tra le 111 donne con endometriosi. Autori hanno mostrato che l'intensità del dolore (OR 0,3) e III-IV AFS (OR 4.4) sono associati negativamente con la funzione sessuale. Stadi avanzati sono spesso associati con lo sviluppo di notevoli aderenze nella cavità pelvica, con conseguente immobilizzazione di organi pelvici durante l'attività coitale. Tuttavia, uno studio caso-controllo di Vercellini et al [4] ha trovato solo piccole differenze per quanto riguarda la disfunzione sessuale, tra le diverse localizzazioni delle lesioni profonde. L'endometriosi sembra compromettere tutti gli aspetti della vita sessuale, tra cui l'orgasmo, la soddisfazione e il desiderio, ma la relazione tra endometriosi e la disfunzione sessuale è molto più complessa di quanto possa essere spiegato con la distribuzione anatomica delle lesioni. Nessuna correlazione significativa potrebbe essere

dimostrata tra la gravità della dispareunia e del funzionamento sessuale, suggerendo che tale DD dovrebbe essere considerata in chiave clinico più ampia, considerando anche le possibili conseguenze psicologiche e interpersonali.

COMORBIDITÀ IN PAZIENTI AFFETTE ENDOMETRIOSI E CONSEGUENZE SULLA LA FUNZIONE SESSUALE

Le donne che soffrono di endometriosi presentano maggiore suscettibilità ai disturbi mentali. D'altra parte, depressione e ansia svolgono anche un ruolo nello sviluppo della cronicità dell'endometriosi pelvica. Anche se la depressione nelle donne con dolore pelvico cronico è stato l'obiettivo di molti studi, continua ad essere sottodiagnosticata. Alcuni fattori possono contribuire allo sviluppo di disturbi mentali nelle donne con dolore pelvico cronico. Fattori legati alla sofferenza emotiva (condizione socioeconomica, storia di abuso fisico o sessuale, e la violenza domestica) e il basso livello socio-economico sono alcuni di loro. L'infertilità causata da endometriosi pelvica può anche contribuire allo sviluppo di disturbi mentali. Un recente studio condotto da Sepulcri e altri [12] ha valutato 104 pazienti con endometriosi e ha trovato una prevalenza del 86,5% per i sintomi depressivi (22,1% in lieve, moderata nel 31,7% e grave nel 32,7%) e il 87,5% per l'ansia (minore 24% e importante nel 63,5%). L'alta prevalenza può essere spiegato dal fatto che le donne con dolore e ansia mostrano minore tolleranza al dolore. L'intensità del dolore è risultata significativamente correlata con la depressione e l'ansia generalizzata.

EFFETTO DEL TRATTAMENTO DELL'ENDOMETRIOSI CHIRURGICO SULLA FUNZIONE SESSUALE

L'obiettivo principale del trattamento dovrebbe essere quello di alleviare il dolore e migliorare la qualità della vita. In altre parole, il trattamento deve essere sicuro e non dovrebbe causare eventi avversi.

Misure conservative, compresi i farmaci ormonali, possono essere considerati sicuri e innocui, ma purtroppo la terapia medica è spesso inefficace, soprattutto in DIE. Anche se il trattamento ottimale di DIE rimane una questione di polemica, è comunemente accettato che la chirurgia dovrebbe mirare a completa asportazione di tutte le lesioni endometrioidiche visibili. Questo ha dimostrato una significativa riduzione del dolore e un miglioramento della qualità della vita e la funzione sessuale, anche se i dati sono limitati [13,14,15]. Setälä M et al. [16] hanno valutato la funzione sessuale e la qualità della vita 12 mesi dopo la chirurgia dell'endometriosi radicale compreso resezione vaginale in pazienti con DIE. I loro risultati hanno mostrato un significativo miglioramento nel funzionamento sessuale, che è dovuto principalmente alla cessazione del dolore, soprattutto della dispareunia. Inoltre, uno studio recente [17] ha dimostrato anche una migliore soddisfazione sessuale 1 anno dopo resezione intestinale laparoscopica per endometriosi profonda del colon-retto. Tuttavia chirurgia del DIE è difficile ed impegnativa, con un rischio documentato di perforazioni intestinali e complicazioni urinarie. Sebbene il tasso di complicanze maggiori è basso, queste operazioni devono essere eseguite solo dopo un'approfondita consultazione con il paziente e la considerazione dei benefici e dei possibili

li effetti avversi. Essi devono essere preferibilmente effettuati in centri specializzati in chirurgia dell'endometriosi avanzata. Inoltre, ulteriori indagini sono necessarie per determinare se questi miglioramenti persistono a lungo termine di follow-up.

EFFETTO DEL TRATTAMENTO MEDICO DELL'ENDOMETRIOSI SULLA FUNZIONE SESSUALE

I farmaci ormonali inducono una quiescenza temporanea di focolai attivi, e come già detto, in molti casi, la chirurgia è la soluzione definitiva. Trattamenti ormonali non riescono a circa 1 donna su 3 e sono associati con un elevato rischio di recidiva dopo l'interruzione. Inoltre non possono essere utilizzati in donne in cerca di concepimento in quanto inibiscono l'ovulazione e possono interferire con il desiderio sessuale e eccitazione [5]. Tuttavia, alcune donne che hanno già subito interventi non radicali potrebbero preferire per evitare un ulteriore intervento chirurgico, e altri potrebbero voler rinviare reintervento o non accettare il rischio di morbidità supplementare. Molte terapie mediche (danazolo vaginale, intramuscolare depot analoghi del GnRH, progestinici intrauterini / orali, combinazioni estro-progestinico, gli inibitori dell'aromatasi orali) si sono dimostrate efficaci nelle donne con endometriosi associata a dispareunia profonda con effetti migliori se ovulazione e mestruazioni vengono soppressi [18,19]. Tuttavia, analoghi del GnRH non sono adatti per un uso prolungato, e questo costituisce un grande limite terapeutico nei pazienti con sintomi di dolore cronico di lunga data. Dienogest, un progestinico selettivo che combina le proprietà farmacologiche di 19-nor-progestins e derivati del progesterone sembrano avere efficacia equivalente di acetato depot leuprolide per alleviare il dolore associato all'endometriosi [20]. Uno dei limiti attuali dei presenti trial clinici è l'insufficiente valutazione della funzione sessuale globale, che si limita, al contrario, alla dispareunia profonda. Analoghi del GnRH, progestinici ed estro-progestini hanno un profondo impatto sul sistema nervoso centrale, mo-

dificando aspetti regolatori legati alla risposta sessuale. Quindi, modificazioni periferiche associate a modificazioni centrali possono modificare la risposta sessuale globale. Calo della libido, ansia e diminuzione del tono dell'umore possono inficiare gli effetti positivi sul dolore pelvico.

Un recente studio interessante Vercellini et al [21] ha dimostrato un effetto analogo della chirurgia e della bassa dose di noretisterone acetato sulla dispareunia profonda in termini di miglioramento del funzionamento sessuale, il benessere psicologico e la salute relativi qualità della vita a 1 anno di follow-up. Tuttavia, questi risultati devono essere considerati con cautela a causa della mancanza di randomizzazione, potenziale eterogeneità tra i gruppi e la differenza nei tassi di abbandono. Ferrero et al. [22] hanno suggerito che i migliori risultati si ottengono con la chirurgia, seguita da trattamento medico post-operatorio. La combinazione di terapia farmacologica e chirurgica adiuvante a lungo termine richiede ulteriori ricerche, ma sembra essere un'opzione promettente, sebbene le informazioni sulla funzione sessuale globale sono insufficienti per alcuna conclusione.

CONCLUSIONI

L'interazione tra endometriosi e dolore endometriosi-associato, è complessa e la DD è solo una parte di disfunzione sessuale globale. Anche se l'endometriosi è una malattia frequente in età riproduttiva, l'impatto della malattia sulla disfunzione sessuale non è ancora completamente studiato, soprattutto in caso di DIE. L'alta incidenza di disfunzione sessuale nei pazienti con endometriosi è sottovalutata e le conseguenze sociali sono in gran parte sconosciute. Inoltre la psicopatologia associata o indotta dalle terapie mediche può aumentare la percezione del dolore e la disfunzione sessuale. Quindi, è molto importante che i ginecologi coinvolti nella gestione di pazienti con endometriosi offrano una conversazione profonda sulla sessualità. Una consulenza psicologica e psico-sessuale dovrebbe essere offerta e discussa prima e durante il trattamento medico-chirurgico.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Meana M, Binik I, Khalife S, Cohen D. Affect and marital adjustment in women's rating of dyspareunic pain. *Can J Psychiatry*. 1998;43:381-5
2. Desrosiers M, Bergeron S, Meana M, Leclerc B, Binik YM, Khalife S. Psychosexual characteristics of vestibulodynia couples: partner solicitousness and hostility are associated with pain. *J Sex Med*. 2008;5:418-27
3. Wexman SE, Tripp DA, Flamenbaum R. The mediating role of depression and negative partner responses in chronic low back pain and relationship satisfaction. *J Pain* 2008;9:434-42
4. Vercellini P, Somigliana E, Buggio L, Barbara G, Frattaruolo MP, Fedele L. "I can't get no satisfaction": deep dyspareunia and sexual functioning in women with rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2012;98:1503-11.e1
5. Vercellini P1, Meana M, Hummelshoj L, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. Priorities for endometriosis research: a proposed focus on deep dyspareunia. *Reprod Sci*. 2011 ;18:114-8
6. Koninckx PR, Martin D. Treatment of deeply infiltrating endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994;6:231-41
7. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78:719-26
8. Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertil Steril*. 2005;83:573-9
9. Montanari G, Di Donato N, Benfenati A, Giovanardi G, Zannoni L, Vicenzi C, Solfrini S, Mignemi G, Villa G, Mabrouk M, Schioppa C, Venturoli S, Seracchioli R. Women with deep infiltrating endometriosis: sexual satisfaction, desire, orgasm, and pelvic problem interference with sex. *J Sex Med*. 2013;10:1559-66
10. Fritzer N, Haas D, Oppelt P, Renner S, Hornung D, Wölfler M, Ulrich U, Fischerlehner G, Sillem M, Hudelist G. More than

- just bad sex: sexual dysfunction and distress in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169:392-6
11. Jia SZ, Leng JH, Sun PR, Lang JH. Prevalence and associated factors of female sexual dysfunction in women with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2013;121:601-6
 12. Sepulcri Rde P, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;142:53-6
 13. Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, Ragni N, Remorgida V. Deep dyspareunia and sex life after laparoscopic excision of endometriosis. *Hum Reprod.* 2007 ;22:1142-8
 14. Dubernard G, Piketty M, Rouzier R, Houry S, Bazot M, Darai E. Quality of life after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod.* 2006;21:1243-7
 15. Darai E, Dubernard G, Coutant C, Frey C, Rouzier R, Ballester M. Randomized trial of laparoscopically assisted versus open colorectal resection for endometriosis: morbidity, symptoms, quality of life, and fertility. *Ann Surg.* 2010;251:1018-23
 16. Setälä M, Härkki P, Matomäki J, Mäkinen J, Kössi J. Sexual functioning, quality of life and pelvic pain 12 months after endometriosis surgery including vaginal resection. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91:692-8
 17. Kössi J, Setälä M, Mäkinen J, Härkki P, Luostarinen M. Quality of life and sexual function 1 year after laparoscopic rectosigmoid resection for endometriosis. *Colorectal Dis.* 2013;15:102-8
 18. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril.* 2005;84:1375-87
 19. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptives for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:75-79
 20. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010;25:633-41
 21. Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E, Jones GL, Consonni D, Alberico D, Fedele L. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum Reprod.* 2013;28:1221-30
 22. Ferrero S, Abbamonte LH, Parisi M, Ragni N, Remorgida V. Dyspareunia and quality of sex life after laparoscopic excision of endometriosis and postoperative administration of triptorelin. *Fertil Steril* 2007b;87:227-229

Gli stati iperandrogenici

Alessandro D Genazzani, Alessia Prati, Elisa Chierchia, Susanna Santagni

CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA, CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} La comparsa dell'iperandrogenismo è un evento assai frequente e può presentarsi lungo tutto l'arco della vita fertile della donna. In genere si tende a minimizzare il disturbo e a risolverlo con l'uso di preparati estroprogestinici, ma molte insidie si possono nascondere nell'iperandrogenismo. Di fatto si deve sempre prestare attenzione a fare diagnosi di esclusione relativamente a patologie endocrine della tiroide o della surrene fino a quelle tumorali. Una buona anamnesi sicuramente aiuta a fare la scelta migliore ai fini clinici e terapeutici.

{ENG} The occurrence of an hyperandrogenic condition is a quite frequent event all along the fertile life in women. Usually physicians tend to minimize this disease and to solve it proposing the treatment with estroprogestin preparations, but it has to be considered that the occurrence of hyperandrogenism might hide very serious diseases. We always have to perform an exclusion diagnosis so that to be sure that, for example, no thyroid or adrenal diseases are occurring, up to tumours. A good anamnestic investigation is of great help and give a better insight from the clinical and therapeutical approach.

INTRODUZIONE

Una normale capacità riproduttiva dipende dalla normale secrezione delle gonadotropine ipofisarie e dalla loro abilità a stimolare la funzione ovarica. La caratteristica particolare del sistema riproduttivo femminile è quella di non mostrare momenti di "stasi" o di sosta. Di fatto le gonadotropine sono rilasciate nel plasma in modo pulsatile con ampiezze dei picchi e frequenza di secrezione diversa a seconda del momento del ciclo ovarico. Qualsiasi evento interferisca con queste dinamiche e/o con i sistemi di modulazione della funzione ipotalamo-ipofisaria è in grado di interferire con la normale funzione riproduttiva portando a disturbi sul controllo della funzione ovarica e di conseguenza facilitando la anovulazione fino a farla diventare anche cronica. L'anovulazione, e a maggior ragione quella cronica, dipende

da tanti fattori che in modo acuto o cronico possono mal condizionale la funzione dell'ipotalamo, ipofisi o dell'ovaio. Il più delle volte tali fattori si correlano a disturbi endocrini e/o alterazione di meccanismi di modulazione che dalla periferia agiscono sulle funzioni neuroendocrine centrali, cambiando la normale funzione dell'asse riproduttivo (Tab. 1). In ogni caso i sintomi che derivano da tali effetti negativi sono una mescolanza tra: oligomenorrea o amenorrea, segni di iperandrogenismo, cambiamento del BMI, stress e quindi infertilità. L'iperandrogenismo è solitamente causa di anovulazione per gli effetti che determina per un alterato feedback sull'asse riproduttivo, indipendentemente dall'origine dell'iperandrogenismo stesso (surrenalico o ovarico). Infatti le situazioni di iperandrogenismo possono realizzarsi per un eccesso di produzione extra ghiandolare, come nel caso di sovrappeso

Tabella 1

Sindrome anovulatoria cronica	
Anovulazione da causa ipotalamica	Alterata o inappropriate secrezioni di GnRH
Anovulazione da causa ipofisaria	Difetti/Disfunzioni delle cellule gonadotrope (anomalie recettoriali, alterata sintesi delle sub-unità)
Feedback inappropriato	- Uso di contraccettivi orali - Eccesso di produzione di estrogeni extraghiandolari (obesità) - Iperandrogenismo funzionale (ovarico, surrenalico) - Tumori estrogeno/androgeno secernenti - Malattie autoimmuni
Feedback inappropriato da alterazioni funzionali centrali/periferiche	- Eccesso di produzione di cortisolo/androgeni (malattia/sindrome di Cushing) - Ipo/Ipertiroidismo - Iper PRL/GH - Malnutrizione

so (BMI>25) o obesità (BMI>30) in cui sia ha una quantità esagerata di androgeni prodotta dal tessuto adiposo, oppure per un iperandrogenismo ovarico o per una disfunzione surrenalica. Tutte queste condizioni sono in grado di aumentare i livelli di androgeni circolanti e di modificare di conseguenza i controlli neuroendocrini dell'asse ipotalamo-ipofisario e successivamente la funzione e la morfologia dell'ovaio. Si può riscontrare una condizione di iperandrogenismo in vari disordini di tipo endocrino come il diabete, l'obesità, patologie tiroidee, iper prolattinemia. Tutte queste situazioni cliniche possono indurre in tempi non lunghi il quadro clinico di iperandrogenismo e della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Va comunque precisato che la dizione PCOS è da usarsi per quelle pazienti che presentano almeno 2 dei seguenti caratteri: a) oligomenorrea, con cicli ogni 35-40 giorni, b) segni clinici di iperandrogenismo (acne, irsutismo), c) presenza di aspetto ecografico policistico delle ovaie.

IPERANDROGENISMO OVARICO: PCOS E ALTERATO METABOLISMO

La PCOS è il disturbo con iperandrogenismo e mal funzione ovarica più di frequente riscontro [1]. Si può ritrovare nel 8-10% delle donne in età fertile [2], e l'esordio può essere già nel corso dello sviluppo puberale [3]. Benché non siano state riscontrate alterazioni enzimatiche a livello ovarico [4], l'iperandrogenismo ovarico è la causa patogenetica della sindrome [5] e gli alti livelli di androstenedione e testosterone prodotti dall'ovaio sono indotti non solo da più alti livelli di LH, ma anche dalla modulazione dell'insulina e da una maggiore secrezione androgenica da parte delle cellule della teca dell'ovaio (6, 7). È ben noto che le pazienti con PCOS presentano una ampiezza maggiore dei picchi di LH, con alti livelli di LH (30% o più) rispetto a donne fertili non PCOS: dato che i livelli dell'FSH non cambiano, il rapporto LH/FSH è quindi aumentato. Nelle PCOS infatti in genere tale rapporto è > 2.5 [8-10], si ha una maggiore risposta allo stimolo con GnRH [1, 8, 9] e una maggiore frequenza di rilascio pulsatile di LH [8, 9, 11] che è alla base della maggiore

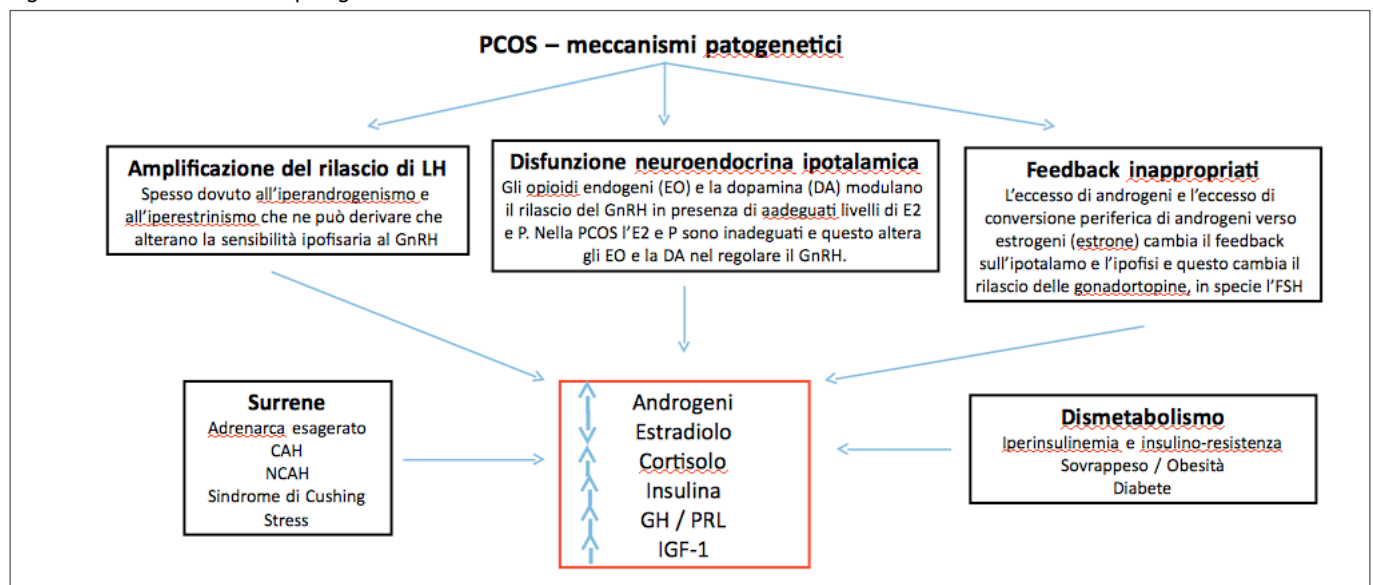
stimolazione delle cellule della teca ovarica con conseguente anomalo sviluppo dei follicoli e delle secrezioni di androgeni [12, 13]. Non è ancora del tutto chiaro il meccanismo alla base di questo anomalo rilascio del LH ma sono state proposte varie ipotesi. Una suggerisce che l'eccesso di androgeni e il relativo aumento di estrogeni induce una maggiore sensibilità ipofisaria al GnRH, determinando così un maggiore rilascio di LH con ogni singolo picco di secrezione. L'altra ipotesi invece sostiene che le alterazioni troverebbero innescamento da vari cambiamenti sul sistema neuro-endocrino di modulazione dell'ipotalamo e/o dalla mancata modulazione legata al progesterone e agli estrogeni, le cui concentrazioni sono squilibrate. Come elemento aggiuntivo ci sarebbe anche un atipico modo di agire dei feedback sul sistema neuro-endocrino, per gran parte indotto dall'iperandrogenismo e da un eccesso di sintesi di estrone (E1), ambedue in grado di interferire sulle sintesi e rilascio delle gonadotropine (Fig. 1).

In genere, nelle pazienti con PCOS, c'è più di una fonte dell'eccesso di androgeni. Oltre alla genesi ovarica può esserci quella surrenalica [14]. L'iperandrogenismo surrenalico si può realizzare per una aumentata attività del citocromo P450c17 nelle cellule della reticolare della corteccia surrenalica. Questo evento accade in un 20-40% delle pazienti con PCOS che mostrano tipicamente un rialzo dei livelli di DHEAS e 11β-OH androstenedione in condizioni di base ma anche un aumentato rilascio di 17OHP allo stimolo con ACTH. Per questa ragione è stato proposto che un adrenarca esagerato, prima e durante lo sviluppo puberale, possa essere responsabile dell'esagerata quantità di androgeni surrenalici (tra cui l'androstenedione) in gran parte poi aromatizzato ad estrogeni a livello del tessuto adiposo.

Il risultato finale, indipendentemente da quale sia l'origine degli androgeni, è che si realizza un alterato rilascio di gonadotropine con conseguente alterato stimolo sui follicoli ovarici, che non sviluppando in modo corretto, evolvono poi verso l'anovulazione e poi alla oligomenorrea (Fig. 1)

Come dettagli aggiuntivo dobbiamo ricordarci che non raramente lo stato iperandrogenico della PCOS si accompagna a

Figura 1 - PCOS - meccanismi patogenetici



dei problemi sul versante metabolico, correlati a condizioni di sovrappeso (BMI>25) o di franca obesità (BMI>30), insulino resistenza e iperinsulinismo. Il peso eccessivo (fino all'obesità) si riscontra nel 25-50% delle pazienti con PCOS e l'iperinsulinemia si ritrova in oltre il 40-50% delle PCOS. In genere l'iperinsulinismo è frequente il almeno il 70% delle pazienti obese ma può essere riscontrato nel 15-20% delle PCOS normopeso. Già fin dai primi anni 80 è stato dimostrato il ruolo "steroidogenetico" dell'insulina dato che è in grado di amplificare gli effetti di stimolo delle gonadotropine sia sulle cellule della teca e della granulosa dell'ovaio. Di fatto l'iperinsulinemia è in grado di indurre l'iperandrogenismo in vari modi (Fig. 1). A livello ipofisario l'insulina aumenta la capacità di risposta delle cellule gonadotrope ai picchi endogeni di GnRH [15, 16]. A livello ovarico l'insulina aumenta la produzione androgenica in modo diretto in quanto agirebbe sul citocromo P450 ed in modo indiretto in quanto aumenterebbe la risposta androgenica allo stimolo dell'LH. A livello epatico poi l'insulina diminuirebbe la sintesi della proteina legante SHBG facendo sì che meno androgeni siano legati, quindi biologicamente più attivi, documentato da un aumento del FAI (free androgen index) [19-21]. Per altro l'insulina diminuisce anche la sintesi epatica di IGF-BP1 (insulin-grow-factor binding-protein-1) con il risultato di maggiori quote liber di IGF-1, il più attivo degli insulin-like-factors [20, 22, 23]. A livello periferico l'eccesso di insulina riduce sia la clearance degli androgeni che l'attività aromatasica (Fig. 2), inducendo una maggiore attività della 5 α -reduttasi e sintesi del DHT, il metabolita biologicamente più androgenico del T [24]. E per finire, a livello surrenalico, l'insulina in eccesso promuove ed amplifica le sintesi di androgeni indotte dallo stimolo dell'ACTH [25].

Come accennato poco sopra, quando la paziente iperandrogenica è obesa (BMI>30) o semplicemente in sovrappeso (BMI>25), le alterazioni metaboliche e il quadro iperandrogenico possono essere peggiori rispetto a quello delle pazienti con iperandrogenismo ma normopeso. Il tessuto adiposo rappresenta infatti una fonte extra-ghiandolare di androgeni, fuori da ogni controllo endocrino, e la sua eccessiva presenza può peggiorare le condizioni di iperandrogenismo. L'obesità della

porzione superiore del corpo (obesità androide o dell'area addominale) è quella metabolicamente più attiva rispetto a quella della porzione inferiore del corpo (obesità ginoide); è quella più sensibile alle catecolamine e meno alla insulina e questo fa sì che produca maggiori quote di trigliceridi. Il risultato finale è quindi la iperinsulinemia compensatoria per alterata sensibilità alla insulina e un alterato profilo lipidico, con una aumentata produzione di androgeni e bassi livelli di SHBG, quindi l'anovulazione.

L'obesità assieme alla iperinsulinemia determina una condizione di seria predisposizione, nel lungo termine, al diabete e ai disturbi cardio-vascolari, in particolare l'ipertensione.

IPERPROLATTINAMIE E DISFUNZIONI TIROIDEE

Le situazioni di iperandrogenismo e di anovulazione possono insorgere anche per patologie endocrine. Tra le più frequenti ci sono quelle a carico della tiroide e del rilascio della PRL. La PRL è secreta dalle cellule lattotrope dell'ipofisi dipendentemente dagli stimoli o inibizioni che queste ricevono. Tra i fattori inibitori, detti PIFs, il più importante è la dopamina seguita dal GABA (acido gamma-amino-butyrico), tra i fattori stimolatori ci sono il TRH, la serotonina, gli oppioidi endogeni, l'estradiolo ed il progesterone. Un sistema paracrina di controllo a feedback lega la PRL con la dopamina: infatti la PRL induce il rilascio della dopamina in condizioni normali.

Benchè non essenziale, la PRL è un ormone di rilievo nel controllo della funzione riproduttiva sia nel maschio che nella femmina. Mentre i bassi livelli di PRL non hanno grandi effetti sia sul controllo della funzione ovarica o sulla gravidanza in atto, i quadri di iperPRL condizionano le funzioni riproduttive in varie maniere. Questo controllo negativo si esplica attraverso vari modi come riducendo il rilascio di GnRH facendo aumentare il tono oppioide endogeno e/o l'attività del sistema TIDA. Se i neuroni che fanno parte del sistema TIDA subiscono un freno, si ha un minore tono dopaminergico e ne consegue un maggior rilascio di PRL. Alti livelli di PRL possono interferire con la fase luteale inducendo una minor quantità

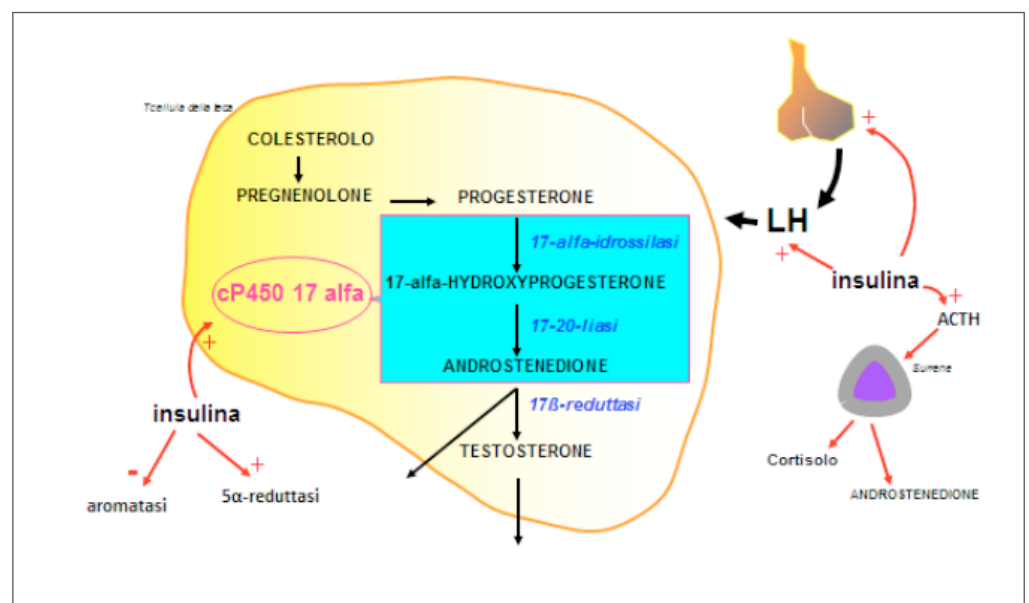


Figura 2

di progesterone. Questo avviene per un effetto di ridotta attività aromatasica indotta dalla iperPRL e da un minor effetto del FSH sulle cellule della granulosa, comportando quindi una azione di freno sulla ovulazione. I livelli anomali di PRL si riscontrano nel 60-70% dei casi di oligo/amenorrea, anovulazione cronica, anche con galattorrea [26]. Talvolta si può associare anche un moderato irsutismo: questo è dovuto sia per l'aumentata produzione di androgeni ovarici e surrenalici (DHEAS) sia per un aumento degli androgeni liberi legato alla riduzione delle sintesi di SHBG. Non è raro osservare nelle pazienti con iperPRL anche una induzione alla insulino-resistenza e alla iperinsulinemia compensatoria, dovuto alla azione della PRL sulle cellule beta del pancreas.

Quando si riscontrano livelli mossi o alti di PRL, si deve sempre capire se sono dovuti a quadri organici o disfunzionali. Le forme su base organica sono quelle legate all'adenoma ipofisario PRL-secernente, distinti in micro o macro adenoma (sotto o sopra a 1 cm) dalla risonanza magnetica nucleare. Oltre agli alti livelli di PRL, l'adenoma può nel tempo avere determinato di sintomi quali galattorrea, cefalea, disturbi visivi (emianopsia) dovuti alla posizione dell'adenoma stesso.

Al contrario, le forme disfunzionali di iperPRL si legano in genere all'uso di farmaci (preparati estro-progestinici, neurolettici, metoclopramide, etc), a patologie acute o sub-acute renali, ipotalamiche (tumori), tiroidee (ipotiroidismo), surrenaliche (Sindrome di Cushing). In genere le forme su base disfunzionale sono con PRL non estremamente elevata e rispetto alla forma dovuta all'adenoma PRL-secernente, mantengono la capacità di rispondere al test con infusione di TRH. Tra le cause più frequenti di iperPRL su base disfunzionale ci sono gli ipotiroidismi che inducono la salita della PRL per un aumentata secrezione di TRH.

I disturbi della tiroide (sia ipo che iper tiroidismo) possono indurre alterazione della funzione riproduttiva agendo sull'ovulazione, determinando irregolarità mestruali, iperandrogenismo, iperestrinismo, fin o a fare comparire quadri di PCOS. La prevalenza dell'ipotiroidismo nell'età riproduttiva (20-40 anni) varia dal 2 al 4% [27] e spesso è dovuta all'insorgenza di tiroiditi come quella su base autoimmune di Hashimoto. Le tiroiditi danno in genere letargia, parestesie, ipotermia, toni bassi della voce e rallentamento della fluidità verbale. Ovviamente l'ipotiroidismo induce anche anovulazione, irregolarità mestruali ed infertilità e se esordisce in modo misconosciuto nel periodo prepuberale, può determinare severe alterazioni sullo sviluppo sessuale e psicodinamico. Se non curato a modo e per tempo, l'ipotiroidismo è causa anche di abortività ricorrente.

L'ipotiroidismo severo è causa di anovulazione proprio perché determina l'elevazione della PRL a causa di un ipersecrezione di TRH compensatoria. Le alterazioni così indotte determinano una alterato rilascio di GnRH, con alterata secrezione di LH, difetto di ovulazione e quindi di fasi luteali inadeguate [28-30]. Inoltre proprio per gli effetti metabolici dell'ipotiroidismo si ha un difetto di SHBG e un alterato catabolismo di estrogeni ed androgeni, e questo condiziona con feedback alterati le funzione ipofisaria [31].

I quadri di ipotiroidismo legati a fattori di autoimmunità spesso presentano movimento di anticorpi specifici quali gli anticorpi anti TPO, anti TG. C'è una relazione specifica tra la comparsa di tiroiditi autoimmuni, ipotiroidismo e fallimento

ovarico precoce (POF) [32, 33]. Sebbene non sia una associazione molto frequente, va sempre considerato che le pazienti con PCOS hanno una maggiore incidenza di ipotiroidismo subclinico rispetto alla popolazione normale [34].

L'ipertiroidismo, come la malattia di Grave (gozzo tossico diffuso), da chiari segni di iperfunzione toroidea con intolleranza al caldo, perdita di peso, sudorazione, palpitazioni e anche tremori delle estremità degli arti (tipico alle mani). Certi di questi sintomi possono essere confusi con quelli della perimenopausa o della transizione verso la menopausa. Si osserva spesso oligomenorrea, iperandrogenismo e un modesto iperestrinismo legato alla maggiore conversione periferica degli androgeni verso gli estrogeni (specialmente Estrone (E1)) [35]. L'aumento degli ormoni tiroidei, in specie dell' fT_4 , aumenta la risposta delle gonadotropine al GnRH ipotalamico e questo spiega la elevazione dell'LH, simil PCOS, che si può osservare [31].

Un dettaglio da ricordare è che certe forme di ipotiroidismo esordiscono con una fase acuta di tireotossicosi, con segni clinici da ipertiroidismo che possono perdurare poche ore o 2-3 giorni, per poi ridursi e lentamente evolvere verso l'ipotiroidismo. In questi casi oltre agli anticorpi anti TG e TPO, si può ritrovare elevati anche gli anti TSH, che simulano un effetto del TSH sulla ghiandola tiroidea.

IPERANDROGENISMO SURRENALICO

L'altra importante fonte di androgeni nella specie umana è la ghiandola surrenalica. La produzione di steroidi surrenalici è guidata dalla stimolazione dell'ACTH ipofisario e cambia nel corso della giornata (ritmo circadiano) e vede molti ormoni secreti in modo pulsatile. Nel corso della vita può capitare che ci possa essere una maggiore produzione surrenalica di alcuni ormoni, ed esattamente quelli androgeni. L'iperandrogenismo legato alla funzione surrenalica è dovuto ad una aumentata produzione di tutti gli androgeni surrenalici, in particolare del DHEA, del 17OHP e dell'androstenedione che è trasformato in testosterone a livello periferico. È quest'ultimo la causa dei segni di androgenizzazione fino a quelli di virilizzazione (clitoridomegalia, toni bassi della voce, stempiature o calvizie, ipertrofia delle masse muscolari). Questo tipo di aumentata produzione di androgeni si lega a varie cause tra cui la attivazione indotta dallo stress, da delle deficienza parziali e complete di alcuni enzimi della corteccia della surrene, sia di tipo congenito che acquisito.

Partiamo dalle forme meno frequenti ma non certo meno importanti. La iperplasia surrenalica congenita (CAH) insorge per la mancanza funzionale di alcuni enzimi della via biosintetica che porta al cortisolo o all'aldosterone passando attraverso delle tappe intermedie biosintetiche dove si producono vari tipi di ormoni di tipo androgenico. La mancanza di questi enzimi porta classicamente ad una ridotta produzione di cortisolo e di aldosterone. Per impedire ciò a livello ipofisario il meccanismo di controllo neuroendocrino della funzione surrenalica aumenta il rilascio di CRF e quindi di ACTH

L'ACTH regola il rilascio di cortisolo e degli androgeni surrenalici e nel caso si realizzi un difetto funzionale enzimatico si ha un maggiore rilascio di ACTH nel tentativo di compensare la minore produzione surrenalica di cortisolo con il risultato di una maggiore sintesi e rilascio di androgeni.

L'iperplasia surrenalica classica (CAH) è molto rara. Si lega al

difetto congenito della 21-idrossilasi in almeno il 90% dei casi e si rende evidente dopo poco dalla nascita o nei primi anni di vita con ambiguità dei genitali, segni di virilizzazione, insufficienza surrenalica e severa alterazione dell'equilibrio elettrolitico dovuto alla concomitante ridotta secrezione dell'aldosterone.

La iperplasia surrenalica ad insorgenza tardiva (late-onset) o non classica (NCAH) è la forma più frequente e si caratterizza per uno sviluppo puberale e menarca normale con livelli di androgeni lievemente sopra la norma in condizioni di base ma molto aumentati dallo stimolo con ACTH. Il quadro clinico della NCAH sono l'ipotensione, ipoglicemia, letargia, perdita di capelli, iperandrogenismo e anovulazione. Questo quadro si lega al difetto enzimatico della 21-idrossilasi nella maggioranza dei casi, oppure della 11 β -idrossilasi o della 3 β -idrossisteroide-deidrogenasi.

Le altre cause di iperandrogenismo con virilizzazione sono dovute a tumori surrenalici come l'adenoma e l'adenocarcinoma, per altro non frequenti, di solito riconosciuti casualmente nel corso di esami radiologici come masse surrenaliche. Il sospetto di queste forme tumorali deve venire qualora si riscontri una rapida e marcata evoluzione dei segni di iperandrogenismo con alti livelli di 17-chetosteroidi urinari, del DHAS e androstenedione plasmatico. Il sospetto diagnostico deve essere confermato con un test di soppressione con Dezametasone (DXM): se la somministrazione di DXM non riduce o sopprime gli androgeni urinari e plasmatici allora la diagnosi di adenoma surrenalico è molto probabile, fatta esclusione di ipersecrezione di ACTH a livello ipofisario.

Ultimo ma non certo meno importante, è il fare menzione di una forma di temporanea iperfunzione surrenalica che si realizza per stress, come dimostrato nelle pazienti con PCOS in cui per tempi relativamente lunghi della giornata la aumenta secrezione surrenalica si correla con i livelli di cortisolo (durante lo stress) per poi correlarsi con l'LH che guida l'ovaio (quando lo stress è scomparso) [12].

ALTRE CONDIZIONI DI IPERANDROGENISMO

La sindrome di Cushing (CS) si caratterizza per gli elevati livelli di cortisolo ed è in genere secondaria a un tumore ipofisario ACTH secernente o una produzione ectopica di ACTH oppure è dovuto ad un adenoma o adenocarcinoma surrenalico. Tutte le pazienti con la sindrome di Cushing sviluppano un quadro di iperandrogenismo e non meno del 70-80% presenta irregolarità mestruali [36, 37]. È facile intuire che almeno in una prima fase, la CS può clinicamente assomigliare ad un quadro di PCOS dato che presenta spesso un quadro di sovrappeso/obesità, spesso ipertensione, iperinsulinemia fino al quadro di diabete [38-40]. Alcuni autori sostengono che le irregolarità mestruali possono essere dovute agli alti livelli di glicocorticoidi piuttosto che agli androgeni [39]. È ovviamente importante distinguere se abbiamo a che fare con una sindrome di Cushing o con una PCOS perché la probabilità di rischio di malattia e di morte è 5 volte maggiore per il Cushing. La morbidità legata all'ipercortisolismo, in specie legata ai disturbi cardio-vascolari, può persistere nella CS nonostante la normalizzazione dei livelli di cortisolo [41, 42]. Le cause gravi di malattia e di morte si legano in genere alla ipertensione, iperglicemia e diabete, obesità, ridotta massa

ossea, anomalie della coagulazione, psicopatologie e disturbi cognitivi e migliorano tutte col trattamento della CS ma il loro rischio non è del tutto eliminato [43]. Ovviamente più precoce è la diagnosi e l'intervento terapeutico minori sono i danni organici e quindi i rischi futuri.

Anche la acromegalia è una causa, non frequente, di iperandrogenismo e irsutismo. È causata da un tumore benigno dell'ipofisi che secerne GH in modo autonomo e che presenta alti livelli di GH circolanti e nel 40-80% dei casi irsutismo ed irregolarità mestruali [44]. Nelle donne con acromegalia si può quindi ritrovare un quadro di PCOS ma si lega ai disturbi endocrini della patologia di base e cioè eccesso di GH/IGF-1, insulino resistenza, alterata sintesi di ormoni steroidei e gonadici, alterazioni dei livelli di SHBG [44].

L'iperandrogenismo può essere legato anche a cause iatrogene da farmaci come il danazolo, l'acido valproico (anticonvulsivante che aumenta i livelli di testosterone), gli steroidi anabolizzanti (assunti dagli atleti o dalle pazienti con endometriosi). Vari studi hanno infatti dimostrato che le pazienti che assumono acido valproico hanno una alta probabilità di sviluppare ovaie policistiche rispetto ad altre pazienti che assumono altri tipi di neurolettici [45, 46] sebbene non sia un dato confermato da tutti [46-48]. Anche dopo il trattamento con GH si ha un aumento della insorgenza di quadri PCO in bambine con bassa statura e/o pubertà precoce [49].

GLI ACCERTAMENTI CLINICI IN CASO DI IPERANDROGENISMO

Le pazienti che hanno un quadro di iperandrogenismo riferiscono in modo specifico che soffrono di cicli mestruali irregolari (da oligomenorrea ad amenorrea), infertilità, acne, seborrea, irsutismo fino a segni di virilizzazione quali alopecia, toni bassi della voce, clitoridomegalia. È ovvio che l'anamnesi è fondamentale per arrivare ad una diagnosi dal momento che i dettagli circa l'insorgenza e la velocità di comparsa dell'iperandrogenismo indirizzano molto alla identificazione della causa patogenetica (Tabella 2).

Una anamnesi quindi che includa i farmaci usualmente assunti, le patologie pregresse, lo sviluppo puberale, le caratteristiche della propria gravidanza (nata pretermine, IUGR, madre con diabete in gravidanza), le caratteristiche della ciclicità mestruale, della comparsa dell'irsutismo e dell'acne, della loro distribuzione prevalente (fare una valutazione Ferriman-Gallwey per l'irsutismo o Global Evaluation Scale della FDA 2002 per l'acne) deve essere condotta in modo preciso. Va sempre chiesto e verificato se ci sono dei segni pur sporadici di galattorrea, di obesità troncolare (Cushingoide).

Oltre alla anamnesi ed una visita, è sempre bene eseguire una valutazione del profilo ormonale di base e una ecografia pelvica per valutare le ovaie ed nel caso di sospetti particolari, una ecografia addominale per la valutazione delle ghiandole surrenali. Se la sintomatologia riferita è suggestiva di un eventuale quadro tumorale e le valutazioni ecografiche sono negative, allora è sempre bene fare anche una TAC dell'area ovariche e surrenaliche. Vanno ovviamente escluse tutte le possibilità di avere patologie che possano mettere a rischio la vita del paziente come appunto i tumori ovarici o surrenalici che possono assomigliare all'irsutismo indotto dalla PCOS o dalla NCAH [50].

L'inquadramento ormonale è una costante da eseguire, in spe-

Tabella 2



cie se la paziente cerca una gravidanza oltre che una normalizzazione della ciclicità mestruale. In genere si suggerisce di farlo facendo 2 o 3 prelievi in momenti diversi del ciclo mestruale: se il ciclo è regolare (28-32 giorni) i prelievi si possono fare tra il 3°-7° giorno e 16°-22° giorno del ciclo, se si ha oligomenorrea (ciclo oltre i 40 giorni) i prelievi si possono fare tra il 3°-7° giorno, tra il 16°-20° giorno e tra il 28°-32° giorno del ciclo, se invece si è in amenorrea si eseguono 2 prelievi che siano distanziati tra loro di almeno 15-18 giorni.

Gli ormoni da richiedere con i prelievi sono: LH, FSH, E2, P, Androstenedione, T, 17-OHP, PRL, Insulina. Il TSH, fT3, fT4, SHBG basta che siano richiesti su uno solo dei prelievi.

La diagnosi di PCOS si fa sempre sulla base dei Criteri della Rotterdam Consensus Conference 2003 [51] che prevede che siano presenti almeno 2 dei seguenti criteri: a) oligomenorrea con intervalli intermestruali superiori a 35 giorni, b) iperandrogenismo clinico (segni di irsutismo, acne) o biochimico (alti livelli ormonali degli androgeni), c) presenza di quadro ecografico di micropolicistosi delle ovaie.

Ci sono poi alcuni aspetti dei basali ormonali che agevolano la diagnosi. Si può parlare di PCOS quando il profilo ormonale tra il 3°-7° giorno presenta più di elementi dei seguenti: LH > 10 mIU/ml, LH/FSH > 2.5, A > 2.5 ng/ml, T > 1 ng/ml, 17OHP > 2 (sospettare una CAH), insulina > 15-20 µU/ml e Glucosio/Insulina < 4.5.

Quando di base la insulina è superiore a 15 µU/ml (in alcuni Centri di Ginecologia Endocrinologica il limite è posto a 12 µU/ml) e/o il rapporto glucosio/insulina o il più preciso indice HOMA sono alterati, indipendentemente dal BMI (kg/m²), è quasi sicuramente presente un iperinsulinismo e andrebbe eseguito un carico orale di glucosio (OGTT, con prelievi ai tempi 0, 60, 120 e 240) con 75 grammi di zucchero per la valutazione della risposta sia glicemica che insulinica. Si può anche eseguire un OGTT più ristretto rispetto ai tempi classici facendo i prelievi solo al tempo 0 (prima di bere il carico di glucosio) e dopo 60 o 90 minuti. Nel nostro Centro una risposta dell'insulina che supera le 50 µU/ml entro i 90 minuti dal carico orale è un indice di alterato metabolismo glicidico e di iperinsulinemia. In certe pazienti la iperinsulinemia si realizza già dopo solo 60 minuti. Se il 17 OHP > 2-3 ng/ml o più alto c'è il sospetto di una CAH. Per la definizione del caso è quindi importante fare

il test di soppressione con DXM, dato alla dose di 2 mg la notte precedente al nuovo prelievo basale (da eseguire alle 7:30-8), valutando di nuovo A, T, 17OHP e cortisolo. Se il 17OHP, A e T sono significativamente ridotti, allora si conferma la presenza di CAH. Il test con ACTH (facendo il bolo di 0.25 mg) permette di scoprire le disfunzioni surrenaliche in specie le forme late-onset, che rispondono allo stimolo con ACTH in modo simile ai controlli ma hanno dei livelli di base di A, 17OHP e cortisolo più alti dei controlli [52]. Alcuni autori avrebbero suggerito che i tumori androgeno-secrenti dell'ovaio si sospettano quando i livelli di T sono > 200 ng/dL [53]. Va detto però che non c'è un livello limite certo per la diagnosi tra aziole benigne e maligne. I tumori ovarici o surrenalici androgeno secrenti devono essere sospettati ogni qualvolta ci sia il peggiorare delle situazioni cliniche nonostante la terapia. In questi casi il test di soppressione per 2 giorni col DXM non dimostra inibizioni e questo permette la diagnosi di una neof ormazione funzionalmente autonoma. È stato per altro dimostrato che quando il T non è soppresso dal DXM (i controlli sani hanno una soppressione > 40%) la diagnosi è praticamente certa con una sensibilità del 100% e 88% di specificità e distingue i pazienti con tumori secrenti surrenalici o ovarici da quelli che invece sono solo iperandrogenici [54]. Se il TSH è > 5 o TSH è < 0.2 allora abbiamo il chiaro segno di una tireopatia in atto (ipo o ipertiroidismo). In questi casi si deve sempre accertare anche i livelli della PRL e degli Anticorpi anti TG, anti TPO e anti TSH.

Nel caso in cui, col singolo prelievo, la PRL è superiore a 25-30 ng/ml (500-600 mU/L), è sempre consigliabile valutarla con i prelievi a tempi (0, 15 e 30 minuti) fatti dopo avere inserito una farfallina sulla vena dell'avambraccio. In questo modo si evita lo stress indotto dal buco fatto per il prelievo. Se i dosaggi di PRL si mantengono elevati e superiori a 60-80 ng/ml è sempre consigliabile fare eseguire una RMN dell'area ipofisaria per il sospetto di un micro adenoma. Se invece il dosaggio della PRL si riduce a almeno nel 3° prelievo è sotto i livelli di normalità (sotto ai 25 ng/ml) allora si può ritenere che l'elevazione della PRL era verosimilmente dovuta allo stress. Se livelli di PRL modicamente elevati si accompagnano a livelli elevati di TSH, con molta probabilità la causa è tiroidea per un ipotiroidismo o subclinico o finora misconosciuto.

I TRATTAMENTI PER GLI IPERANDROGENISMI

Il trattamento delle situazioni iperandrogeniche è essenzialmente rivolto al miglioramento dei tratti clinici dell'iperandrogenismo (acne, irsutismo, alopecia, etc) e/o alla eliminazione della situazione fisiopatologica che porta al quadro di iperandrogenismo.

Quando si affronta la correzione dei segni legati all'iperandrogenismo si deve sempre ricordare che questa richiede tempo dato che dipende dal tempo e dalla velocità necessari per la crescita e la rigenerazione delle strutture cutanee e delle unità pilo-sebacee. Di fatto l'acne ed il quadro di seborrea migliorano che relativa velocità (di solito si hanno evidenti miglioramenti dopo 3 mesi di trattamento) rispetto al quadro dell'irsutismo e dell'alopecia che richiedono tempi più lunghi (4-6 mesi in media).

Il quadro della PCOS è la situazione iperandrogenica più frequente. Essendo una sindrome, è causata da più elementi causali concomitanti la cui cura non sempre può essere agevole, fermo restando che devono essere individuati. Al contrario è più agevole impostare una cura sintomatica, facendo scelte sulla base della gravità dei sintomi, sulla presenza eventuale di disturbi metabolici e dal desiderio di gravidanza.

Partendo da queste basi si possono avere due tipologie di scelte, opposte tra loro: a) per chi cerca la gravidanza il trattamento punta a ristabilire l'ovulazione correggendo le cause della anovulazione, magari usando farmaci che inducono l'ovulazione come il clomifene citrato e/o le gonadotropine; b) per le pazienti iperandrogeniche che non hanno desiderio di gravidanza, il trattamento punta a eliminare lo stato di stallo che è responsabile della situazione iperandrogenica e dei suoi sintomi. È facilmente intuibile che questa seconda strategia aumenta notevolmente le possibilità di concepimento e il farmaco di prima scelta è l'estroprogestinico. Dal momento che la PCOS si innesca per varie cause che portano tutte ad un anomalo rilascio di LH e di conseguenza ad una anomala regolazione della funzione ovarica, usare il contraccettivo induce una soppressione (reversibile) della alterata steroidogenesi ovarica. Per altro il contraccettivo induce l'aumento delle sintesi e del rilascio di SHBG epatica riducendo così le quote di steroidi androgeni liberi. Per altro i contraccettivi riducono l'attività della 5 α -reduttasi a livello tissutale [55].

La scelta del progestinico nella preparazione estroprogestinica è fondamentale in quanto amplifica l'efficienza stessa del contraccettivo: tra i migliori progestinici con azione antiandrogena ci sono il levonorgestrel, il drospirenone ed il clormadinone. La preparazione contenente il ciproterone acetato è ancor oggi valida ma questo progestinico spesso innesca qualche effetto collaterale fastidioso, tra cui cefalea, ritenzione idrica.

Tra le sostanze anti-androgeniche non progestiniche ci sono la flutamida e la finasteride. Non hanno alcuna azione ormonale diretta ma la prima si lega al recettore degli androgeni oscurandolo agli androgeni circolanti e la seconda riduce l'attività della 5 α -reduttasi che trasforma il testosterone nella ben più attivo di-idro-testosterone (DHT). L'uso di questi farmaci è off-label nella donna dato che sono tipicamente usati nel maschio ma il loro uso è ormai da 20 anni codificato, a basse dosi, anche nella paziente iperandrogenica. Ovviamente la paziente deve essere adeguatamente informata del loro uso e delle loro

caratteristiche che deve essere sempre fatto concomitante a quello del contraccettivo. La combinazione della flutamida o finasteride con la pillola velocizza relativamente il tempo ma induce un miglioramento qualitativo dei segni iperandrogenici decisamente superiore a quando si usa la pillola da sola. Un piccolo trucco è che la paziente deve assumere l'antiandrogeno anche nei 7 giorni di sosta del contraccettivo, se questo li prevede.

Considerando che in certi iperandrogenismi delle PCOS il ruolo dell'insulina è centrale e che una certa percentuale di PCOS presenta l'insulino-resistenza (IR) causa di iperinsulinismo compensatorio che altera la funzione ovarica (56, 57), può essere necessario ricorrere agli insulino-sensibilizzanti come la metformina per trattare queste pazienti. Spesso infatti si riscontra in queste pazienti dei livelli basali di insulina alti sia prima che dopo l'aver perso peso che ha normalizzato la risposta all'OGTT [58]. Questo di fatto dimostra che nella PCOS indipendentemente dall'obesità, dalla distribuzione del grasso, dai livelli di androgeni, la alterata insulinemia (ed insulino sensibilità) possono essere dovute ad alterazioni della trasduzione del segnale indotto dal legame dell'insulina col suo recettore [59].

Nei casi quindi di insulino resistenza ed iperinsulinemia si può ricorrere all'uso della metformina (55, 60). La metformina sembrerebbe agire sia in modo diretto che indiretto sulla steroidogenesi [56]. Il recupero della normale funzione ovulatoria sarebbe quindi dovuto ad una azione diretta sull'ovaio e al contemporaneo ridursi del tono iperinsulinemico a cui segue un ritorno alla normale steroidogenesi e a una normale secrezione dell'LH (61, 62). La metformina ha anche specifica azione sulla ghiandola surrenalica in quanto questa è corredata dallo stesso set enzimatico dell'ovaio (63, 64) ma non è da ritenere che la sua azione sia migliore del contraccettivo nel frenare l'iperandrogenismo di origine ovarica [65]. Certamente l'efficacia della metformina è migliore quando la paziente con PCOS oltre alla iperandrogenismo presenta l'iperinsulinemia [62]. Va comunque ricordato che una Cochrane recente ha dimostrato che lo stile di vita ha un effetto rilevante sulle pazienti PCOS obese: la perdita di peso, la dieta e l'attività fisica sono la migliore cura per combattere l'insulino-resistenza, l'iperandrogenismo e la sindrome metabolica [66].

Oltre all'uso della metformina [67], ci sono alcuni preparati di tipo integrativo che possono essere utili come il mio-inositolo (MYO), d-chiro-inositolo (DCI) e l'acido alfa lipoico (ALA). I due inositoli sono e ALA si sono stati dimostrati in grado di ridurre l'insulino-resistenza nelle PCOS (68-70). Mentre il MYO e il DCI sono coinvolti come elementi strutturali del messaggio post recettoriale dell'insulina [71], ALA sarebbe in grado nel modello animale di aumentare l'utilizzazione del glucosio attraverso l'aumento della adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) del muscolo scheletrico [72] facendo quindi aumentare il trasportatore di glucosio GLUT-4 sulla superficie di membrana (73, 74). È interessante ricordare che anche la metformina farebbe aumentare l'AMPK [75].

Studi recenti hanno dimostrato che il DCI è molto utile nelle pazienti PCOS che hanno familiarità per il diabete [69]. Vari studi sono tutt'ora in corso per meglio definire i ruoli di questi integratori nel dismetabolismo come nella disendocrinia delle PCOS.

Quando l'iperandrogenismo si lega ad alterazioni dei feedback indotti da altri disturbi endocrini come l'ipo o l'ipertiroidismo, l'iperprolattinemia o l'iperfunzione surrenalica, la vera soluzione è la cura della disendocrinia di base che risolve gran parte del sintomo iperandrogenico.

Classicamente la iperprolattinemia disfunzionale e quella dovuta ad un micro adenoma ipofisario si cura con l'uso di dopamino-agonisti come la cabergolina e la bromocriptina. Mentre la bromocriptina mostra una serie di disturbi dose-correlati, la cabergolina essendo un dopamino-agonista selettivo per i recettori tipo-2 e long-acting, richiede dosi più basse e solitamente 2 volte sole a settimana, con effetti indesiderati quasi assenti [76]. La cabergolina a tutt'oggi è la vera terapia per l'iperprolattinemia e solo in caso di forme (rare) di macro adenomi, si ricorre all'intervento chirurgico per via transfenoidale. Se è la tiroide la causa del problema iperandrogenico, si distingue se si ha ipo o iper tiroidismo. Se si ha un ipertiroidismo le possibilità sono: a) l'uso di una terapia con tireo-statici (propil-tio-uracile), b) l'uso del radio iodio per distruggere il tessuto tiroideo o c) la tiroidectomia. Al contrario se si ha un ipotiroidismo, l'unica vera soluzione è la terapia sostitutiva con

L-Tiroxina (T4), talvolta associata a piccole dosi di cabergolina se si ha un quadro di iperprolattinemia concomitante.

Se l'iperandrogenismo si lega solo alla disfunzione surrenalica, allora il trattamento va studiato e programmato con un endocrinologo e spesso consiste nell'uso di basse dosi di cortisone in caso di iperplasia surrenalica funzionale o NCAH. In caso di tumori si deve ricorrere all'intervento chirurgico.

CONCLUSIONI

È ben chiaro quindi che la funzione dell'asse riproduttivo dipende dall'equilibrio non solo tra gli elementi dell'asse della riproduzione, ma anche con gli elementi degli altri assi endocrini. L'iperandrogenismo e la anovulazione sono spesso innescati da problemi endocrini dismetabolici o da problemi a carico di altre ghiandole endocrine.

Prima di decidere il tipo di trattamento, anche se sintomatico, è sempre bene cercare di capire se non ci siano problemi presenti. Di fatto il sintomo dell'iperandrogenismo lo si riduce o elimina in 6 mesi ma se c'è un disturbo endocrino di altra natura questo rimane misconosciuto e può peggiorare col tempo.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Barnes RB, Rosenfield RL, Burnstein S & Ehrmann DA. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl. J. Med.* (1989)320:559-565
2. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome: arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999)84:1897-1899
3. Zborowski JV, Cauley JA, Talbott EO et al. Bone mineral density, androgens, and the polycystic ovary: the complex and controversial issue of androgenic influence in female bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2000)85: 3496-3506
4. Escobar-Mrreale HF, Luque-Ramirez M & San Millan JL. The molecular- genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endoc. Rev.* (2005)26:251-282
5. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM & Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental etiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* (2005)11: 357-374
6. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW & Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated theca cells from polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1994)79: 1158-1165
7. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V & Franks S. Evidence for a primary abnormality of theca cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* (1997)47: 93-99
8. Hirschberg AL. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implication. *Womens Health* (2009)5, 529-540
9. Doi SA. Neuroendocrine dysfunction in PCOS: a critique of recent reviews. *Clin. Med. Res.* (2008) 6:47-53
10. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vanderberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropine secretion in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Invest.* (1976)57,1320-1329
11. Kalro BN, Loucks TL, Berga SL. Neuromodulation in polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* (2001)28, 35-62
12. Genazzani AD, Petraglia F, Pianazzi F, Volpogni C, Genazzani AR. The concomitant release of androstenedione with cortisol and luteinizing hormone pulsatile releases distinguishes adrenal from ovarian hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* (1993)7(1):33-41
13. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2001)86, 5925-5933
14. Carmina E. Prevalence of adrenal androgen excess in PCOS. In *Androgen Excess Disorders in Women*. Azziz RA, Nestler JB & Dewailly D, Eds: (1997)385-393. Lippincott-Raven. Philadelphia, PA
15. Baskin DG, Figlewicz DP, Woods SC, Porte Jr D, Dorsas DM. Insulin in the brain. *Annu Rev Physiol.* (1987)49: 335-347.
16. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Muller -Wieland D, Kahn CR. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science.* (2000)289:2122-2125.
17. Cara JF, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology.* (1988)123: 733-739 .
18. Wrathall JH, Knight PG. Effects of inhibin-related peptides and estradiol on androstenedione and progesterone secretion by bovine theca cells in vitro. *J Endocrinol.* (1996)145:491-500.

19. Kashanian M, Fazy Z, Pirak A. Evaluation of the relationship between gestational diabetes and a history of polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* (2008)80(2):289–292.
20. Suikkari AM, Koivisto VA, Rutanen EM, Yki-Jarvinen H, Karonen SL, Seppala M. Insulin regulates the serum levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* (1988)66: 266–272.
21. Ehrmann D, Schneider DJ, Sobel BE et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (1997)82:2108.
22. Homburg R, Pariente C, Lunenfeld B, Jacobs HS. The role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF binding protein-1 (IGFB-1) in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* (1992)7:1379–1383.
23. Conway GS, Jacobs HS, Holly JM, Wass JA. Effects of luteinizing hormone, insulin, insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor small binding protein 1 in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* (1990)33: 593–603.
24. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* (1996)81: 2854–2864.
25. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E, Balducci R, Toscano V, Muggeo M. Insulin infusion amplifies 17 α -hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab* (1996)81:881–886.
26. Schuster LD, Bantle JP, Oppenheimer JH, Seijeskog EL. Acromegaly: reassessment of the long-term therapeutic effectiveness of trans-sphenoidal pituitary surgery. *Ann Intern Med*; (1981)95:172.
27. Wang C. & Crapo L.M. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* (1997) 26, 189–218
28. Longcope, C., Abend, S., Braverman, L.E. & Emerson, C.H. Androstenedione and estrone dynamics in hypothyroid women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (1990)70, 903–907
29. Scanlon, M.F., Chan, V., Heath, M., Pourmand, M., Rodriguez- Arnao, M.D., Weightman, D.R., Lewis, M. & Hall, R. Dopaminergic control of thyrotropin, alpha-subunit, thyrotropin beta-subunit, and prolactin in euthyroidism and hypothyroidism: dissociated responses to dopamine receptor blockade with metoclopramide in hypothyroid subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (1981)53, 360–365.
30. Thomas, R. & Reid, R.L. Thyroid disease and reproductive dysfunction: a review. *Obstetrics and Gynecology*, (1987).70, 789–798
31. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe† D. Thyroid disease and female reproduction. *Clinical Endocrinology* (2007)66, 309–321.
32. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gartner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* (2004);150:363–369
33. Garelli S, Masiero S, Plevbani M, Chen S, Furmaniak J, Armanini D, Betterle C. High prevalence of chronic thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Europ J of Obstet and Reprod Biol* (2013); 169_248–251
34. Laguna Benetti Pinto C, Ribeiro Santana V, Mendes Garmes H, Teatino Juliato CR. Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hormonal and metabolic parameters. *Fertil Steril* (2013) 9: 588–592
35. Rosner W. The functions of corticosteroid-binding globuline and sex hormone-binding globulin: recent advances. *Endocrinol Rev*; (1990)1:80–91
36. Lado Abeal J et al. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* (1998); 83: 3083–3088
37. Kaltsas GA et al. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)* (2000); 53: 493–500
38. Nieman LK Difficulty in the diagnosis of Cushing disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* (2006) 2: 53–57
39. Kaltsas GA et al Secondary forms of polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* (2004) 15: 204–210
40. Newell-Price J et al. Cushing's syndrome. *Lancet* (2006) 367: 1605–1617
41. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, Marzullo P, Cerbone G, Siciliani M & Lombardi G. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (1999) 84 2664–2672.
42. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, Lombardi G & Colao A. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2003) 88 2527–2533.
43. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A & Pereira AM. Management of endocrine disease: the burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *European Journal of Endocrinology* (2012) 167 311–326.
44. Kaltsas GA et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* (1999) 84: 2731–2735
45. Lueff G et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol* (2002); 249: 835–841.
46. Meo R. and Bilo L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy: a review of the evidence. *Drugs* (2003) ; 63: 1185–1227
47. Isojarvi JI et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N. Engl. J. Med* (1993); 329: 1383–1388
48. Isojarvi JI et al. Valproate, lamotrigine and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann. Neurol* (1998); 43: 446–451
49. Bridges NA et al. Ovaries in sexual precocity. *Clin. Endocrinol (Oxf)* (1995); 42: 135–140

50. Unluhizarci K, Kaltsas G, and Kelestimur F. Non polycystic ovary syndrome-related endocrine disorders associated with hirsutism. *Eur J Clin Invest* (2012); 42 (1): 86–94
51. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. (2004) 81: 19-25
52. Farah-Eways L, Reyna R, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Glucose action and adrenocortical biosynthesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*; (2004) 81(1):120-5.
53. Meldrum DR, Abraham GE. Peripheral and ovarian venous concentrations of various steroid hormones in virilizing ovarian tumors. *Obstet Gynecol* (1979);53:36–43.
54. Kaltsas GA, Isidori AM, Kola BP, Skelly RH, Chew SL, Jenkins PJ et al. The value of low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab* (2003);88:2634–43.
55. Cassidenti DL, Pulson RJ, Serafini P, et al. Effects of sex-steroids on skin 5alpha-reductase activity in vitro. *Obstet Gynecol* (1991); 78:103
56. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome. A comprehensive review. *Endocr. Rev* (2009); 30:1-50
57. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Insulin sensitizing agents and reproductive function in polycystic ovary syndrome patients. *Curr. Opin. Obstet Gynecol* (2008); 20: 364-373
58. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin. Endocrinol. Metab.* (1995); 80: 2586-2593.
59. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implication for pathogenesis. *Endocr. Rev* (1997); 18: 774-800.
60. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker wk, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs or weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* (2009); 15: 57-68.
61. Genazzani AD, Battaglia C, Malavasi B, Strucchi C, Tortolani F, Gamba O. Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* (2004); 81: 114-119.
62. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Baraldi E, Casarosa E, Jasonni VM. Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. *Gynecol. Endocrinol.* (2007);23: 146-152.
63. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* (1996); 334: 574-579.
64. La Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci L, Cianci A, De Leo V. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* (1999); 72: 985-989.
65. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN et al. Insulin sensitizers for the treatment of hiesutism: a systematic review and maetanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* (2008); 93: 1135-1142.
66. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* (2011);(7):CD007506.
67. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C. Use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Womens Health* (2010);6: 577–593.
68. Genazzani AD, Prati A, Despini G, Marini G, Ricchieri F. PCOS: from Lifestyle to the Use of Inositol and Insulin Sensitizers. In A.R. Genazzani and M. Brincat (eds.), *Frontiers in Gynecological Endocrinology*, (2014) ISGE Series 1, pp 59-67.
69. Genazzani AD, Santagni S, Rattighieri E, Chierchia E, Despini G, Marini G, Prati A, Simoncini T. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol Endocrinol* (2014); 30(6): 438–443
70. Masharani U, Gjerde C, Evans JL, Youngren JF, Goldfine ID. Effects of controlled-release alpha lipoic acid in lean, non-diabetic patients with polycystic ovary syndrome. *J Diabetes Sci Technol* (2010); 4: 359-364
71. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev* (2007); 28: 463–491
72. Wang Y, Xiaojie L, Guo Y, Chan L, Guan X. Lipoic acid increases energy expenditure by enhancing adenosine monophosphate-activated protein kinase-peroxisome proliferator-activated receptor- coactivator-1 signaling in the skeletal muscle of aged mice. *Met Clinl and Experimental* (2010); 59: 967–976
73. Lee WJ, Song KH, Koh EH, Won JC, Kim HS, Park HS, Kim MS, Kim SW, Lee KU, Park JY. Alphaslipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* (2005);332:885-91.
74. Shen QW, Zhu MJ, Tong J, Ren J, Du M. Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase kinase is involved in AMP-activated protein kinase activation by alpha-lipoic acid in C2C12 myotubes. *Am J Physiol Cell Physiol* (2007); 293:C1395-403
75. Musi N, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, Zhou G, Williamson JM, Ljunqvist O, Efendic S, Moller DE, Thorell A, Goodyear LJ. Metformin increases AMP-activated proteinkinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* (2002); 51:2074-81
76. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P et al. The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type-2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol* (2000);53:53-60.